



**T.C.**

**MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSER CERRAHİSİNDE PERİOPERATİF  
NUTRİSYONUN KLİNİK SONUÇLARA VE HASTANEYE  
TEKRAR YATIŞA ETKİLERİ**

**DR. MUSTAFA AYKUT DADAŞOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**MUĞLA, 2023**





**T.C.**

**MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL KANSER CERRAHİSİNDE PERİOPERATİF  
NUTRİSYONUN KLİNİK SONUÇLARA VE HASTANEYE  
TEKRAR YATIŞA ETKİLERİ**

**DR. MUSTAFA AYKUT DADAŞOĞLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. OKAY NAZLI**

**DR. ÖĞR. ÜYS. ÖZCAN DERE**

**MUĞLA, 2023**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

### MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Mustafa Aykut DADAŞOĞLU'na ait “Kolorektal Kanser Cerrahisinde Perioperatif Nutrisyonun Klinik Sonuçlara ve Hastaneye Tekrar Yatışa Etkileri” adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

İMZA

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Okay NAZLI  
Üye : Doç. Dr. Önder ÖZCAN  
Üye : Dr. Öğr. Üys. Özcan DERE

ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 20.01.2021 tarih ve 2/IX karar numaralı onayı alınmıştır.

## TEŞEKKÜR

Ülkemizin bağımsızlığını kazandıran ve bugün özgürce yaşamamızı sağlayan ulu önder Mustafa Kemal ATATÜRK ve onun silah arkadaşlarına, eğitim hayatım boyunca desteğini her zaman yanımda hissettiğim, 40 yılı aşkın tecrübelerinden faydalandığım, cerrahi disiplini ve yaklaşımını örnek aldığım Genel Cerrahi Anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Okay NAZLI'ya, hem teorik hem pratik anlamda sınırsız katkılar sağlayan tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üys. Özcan DERE'ye, eğitimimde büyük emekleri ve yol gösteci olan, cerrahi yönetim ve tekniğini örnek aldığım değerli abim sayın Doç. Dr. Önder ÖZCAN'a, evim Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda görevli uzmanlık eğitimim boyunca büyük katkıları olan ve bugünlere gelmemi sağlayan Prof. Dr. Murat POLAT'a, Doç. Dr. Ilgaz KAYILIOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Samet ŞAHİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Cenk YAZKAN'a, en zor zamanlarda desteğini esirgemeyen, bilgisi ve öğretileriyle her zaman yanımda olan değerli abim Op. Dr. Gündüz MEMİŞ'e, tecrübelerini esirgemeyen ve bu çalışmanın gerçekleşmesinde büyük katkıları olan Doç. Dr. Murat URKAN'a, Op. Dr. Cem DÖNMEZ'e, Op. Dr. Hasan ALTUNKILIÇ'a, Op. Dr. Naki BULUT'a, Op. Dr. Asım ONUR'a, Op. Dr. Kağan GÖKÇE'ye, Op. Dr. Örgün GÜNEŞ'e birlikte omuzomuza çalışmaktan mutluluk duyduğum Op. Dr. Sercan SUBAŞI, Op. Dr. Faruk TÜRKEŞ, Arş. Gör. Dr. Elvin TANRIVERDİ, Arş. Gör. Dr. Can FİLİZLİOĞLU, Arş. Gör. Dr. Harun ÖLMEZ, Arş. Gör. Dr. Kübra ŞAHİN, Arş. Gör. Dr. Narmin HAJIZADA, Arş. Gör. Dr. Kubilay SERTKAYA ve Arş. Gör. Dr. Cihan GÖRÜCÜ kardeşlerime ve prenseslerim Hemş.Gönül KORKMAZ'a, Hemş.Nurten ŞENÖZ ve Hemş. Nevil DERELİ ÇİÇEK'e, Hemş.Kadriye TUZ ve Hemş. Fatma GÜNDOĞAN nezdinde tüm hemşire kardeşlerime, ameliyathane personeli değerli abim Muzaffer URHAN nezdinde tüm sağlık personeli arkadaşlarıma,zorlu cerrahi eğitimimde anlayışı, hoşgörüsü ile yardım ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Seda DADAŞOĞLU'na teşekkür bir borç bilirim.

Dr. Mustafa Aykut DADAŞOĞLU

MUĞLA,2023

## ÖZET

Dadaşoğlu MA, “KOLOREKTAL KANSER CERRAHİSİNDE PERİOPERATİF NUTRİSYONUN KLİNİK SONUÇLARA VE HASTANEYE TEKRAR YATIŞA ETKİLERİ” Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Muğla 2023

Bu çalışma kolorektal kanser tanısı almış opere edilecek, Nutrisyon Risk Skorlaması-2002’de 3 ve üzeri puan alan hastalara operasyon öncesi 5-7 gün yüksek proteinli enteral nutrisyon destek ile immunonutrisyon içeren preparatların kullanılması sonucu iki grup arasındaki morbidite ve hastaneye tekrar yatışı üzerindeki farklılıkları ortaya koymak.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında kolon veya rektum kanseri tanısı alan, metastatik olmayan, özellikli beslenme ihtiyacı olmayan ameliyat edilecek olan 94 hastanın verileri prospektif olarak incelendi. Nutrisyonel Risk Skorlaması-2002 ile hastaların nutrisyonel durumu değerlendirilmiş olup 3 ve üzeri olan hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba (n:47) preoperatif 5-7 gün yüksek proteinli enteral nutrisyon desteği ve yüksek proteinli diyet, diğer gruba (n:47) preoperatif 5-7 gün immunonutrisyon içeren enteral nutrisyon desteği ve yüksek proteinli diyet başlandı. Preoperatif, peroperatif ve postoperatif 30 gün hastalar takip edildi. Preoperatif boy, kilo, BMI, NRS-2002, neoadjuvan tedavi öyküsü, hemoglobin, albumin, prealbumin ve CRP değerleri kayıt altına alındı. Peroperatif hemoglobin, albumin, prealbumin, CRP, ASA skoru, operasyon prosedürü ve süresi kayıt altına alındı. Postoperatif dönemde hastanede kalış süresi, taburculuktan sonra 30 gün içerisinde hastaneye tekrar başvurusu, cerrahi komplikasyonlar ve nutrisyonel komplikasyonlar kayıt altına alındı.

Çalışmaya 94 hasta dahil edildi, hastaların 47’si preoperatif dönemde immunonutrisyon, 47’si yüksek protein içeren enteral beslenme ürünü almıştır. Hastaların 67(%71,3)’si erkek, 27(%28,7)’sini kadın hastalar oluşturmaktadır. Yaş ortalaması 66,36±9,6 yıl, kilo ortalaması 69,44±11,79 kg, BMI 24,40±3,44 kg/m<sup>2</sup>

olmak üzere ortalama yaş açısından fark göstermemekte ancak diğer demografik veriler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif taburculuk günündeki albumin ortalamaları sırasıyla  $40,56 \pm 4,39$  g/L;  $40,65 \pm 4,77$  g/L;  $33,54 \pm 4,6$  g/L şeklindedir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif taburculuk günündeki prealbumin ortalamaları sırasıyla  $0,136 \pm 0,6$  g/L;  $0,12 \pm 0,05$  g/L;  $0,1 \pm 0,06$  g/L şeklindedir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif taburculuk günündeki CRP değeri ortalamaları sırasıyla  $8,95 \pm 12,12$  mg/L;  $9,7 \pm 16,26$  mg/L;  $44 \pm 0,06$  mg/L şeklindedir ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Her iki grubun hastanede kalış süresi yüksek protein grubunda  $8,95 \pm 6,14$  gün ve immunonutrisyon grubunda  $8,63 \pm 2,36$  gün olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Postoperatif cerrahi komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu, anastomoz kaçağı, solunum yolu enfeksiyonu, ileus), enteral nutrisyona bağlı komplikasyonlar (bulantı, kusma, dolgunluk hissi), hastaneye tekrar başvuru ve Clavien-Dindo skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bu çalışmada beslenme riski altında olan kolorektal kanser hastalarında perioperative verilen yüksek proteinli beslenme ile immunonutrisyon kullanımının, postoperatif cerrahi ve nutrisyonel komplikasyonlar, hastaneye tekrar yatış ve nutrisyon takibi için kullanılan biyokimyasal belirteçlerin (albumin, prealbumin) artışı üzerine anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler; kolorektal kanser, enteral beslenme desteği, immunonutrisyon, perioperatif beslenme

## ABSTRACT

### **Dadaşoğlu MA, “The Effects of Perioperative Nutrition on Clinical Outcomes and Hospital Readmission in Colorectal Cancer Surgery” Muğla Training and Research Hospital, Muğla 2023**

This study aims to compare the differences in morbidity and hospital readmission between two groups of patients diagnosed with colorectal cancer who scored 3 or higher on the Nutritional Risk Screening-2002 scale and received 5-7 days of preoperative high-protein enteral nutrition support with immunonutrition-containing preparations.

The data of 94 patients diagnosed with colon or rectal cancer without metastasis and no specific nutritional needs, who were scheduled for surgery between January 2021 and December 2022 at Muğla Sıtkı Koçman University Education and Research Hospital General Surgery Clinic, were prospectively analyzed. The nutritional status of the patients was evaluated using the Nutritional Risk Screening-2002, and those with a score of 3 or higher were randomly divided into two groups. One group (n=47) received preoperative 5-7 days of high-protein enteral nutrition support and a high-protein diet, while the other group (n=47) received preoperative 5-7 days of enteral nutrition support containing immunonutrition and a high-protein diet. The patients were followed up during the preoperative, intraoperative, and postoperative 30-day periods. Data on height, weight, BMI, NRS-2002, history of neoadjuvant treatment, hemoglobin, albumin, prealbumin, and CRP levels were recorded preoperatively. Perioperative hemoglobin, albumin, prealbumin, CRP levels, ASA score, operative procedure, and duration were recorded. Length of hospital stay, hospital readmission within 30 days after discharge, surgical complications, and nutritional complications were recorded during the postoperative period.

A total of 94 patients were included in the study, with 47 patients receiving immunonutrition during the preoperative period, and 47 patients receiving high-protein enteral nutrition. Among the patients, 67 (71.3%) were male and 27 (28.7%)

were female. The mean age was  $66.36 \pm 9.6$  years, and the mean weight was  $69.44 \pm 11.79$  kg. There was no significant difference in other demographic data. The mean albumin levels of the patients during the preoperative, perioperative, and postoperative discharge days were  $40.56 \pm 4.39$  g/L,  $40.65 \pm 4.77$  g/L, and  $33.54 \pm 4.6$  g/L, respectively, with no significant difference between the groups. The mean prealbumin levels during the preoperative, perioperative, and postoperative discharge days were  $0.136 \pm 0.6$  g/L,  $0.12 \pm 0.05$  g/L, and  $0.1 \pm 0.06$  g/L, respectively, with no significant difference between the groups. The mean CRP levels during the preoperative, perioperative, and postoperative discharge days were  $8.95 \pm 12.12$  mg/L,  $9.7 \pm 16.26$  mg/L, and  $44 \pm 0.06$  mg/L, respectively, with no significant difference between the groups. The length of hospital stay was  $8.95 \pm 6.14$  days in the high-protein group and  $8.63 \pm 2.36$  days in the immunonutrition group, with no significant difference between the groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of postoperative surgical complications (wound infection, anastomotic leakage, respiratory tract infection, ileus), enteral nutrition-related complications (nausea, vomiting, bloating), hospital readmission, and Clavien-Dindo score.

In colorectal cancer patients at nutritional risk, the use of perioperative high-protein nutrition and immunonutrition did not have a significant effect on postoperative surgical and nutritional complications, hospital readmission, or the increase in biochemical markers (albumin, prealbumin) used for nutritional monitoring.

**Keywords:** colorectal cancer, enteral nutrition support, immunonutrition, perioperative nutrition.

## İçindekiler

|                                                  |      |
|--------------------------------------------------|------|
| TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI .....                  | iv   |
| TEŞEKKÜR.....                                    | v    |
| ÖZET.....                                        | vi   |
| ABSTRACT.....                                    | viii |
| İÇİNDEKİLER .....                                | x    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....             | xi   |
| TABLolar DİZİNİ .....                            | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                           | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                          | 4    |
| 2.1.KOLOREKTAL KANSER.....                       | 4    |
| 2.1.1 TANIM .....                                | 4    |
| 2.1.2 KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ.....     |      |
| 2.1.3 KOLOREKTAL KANSER ETİYOLOJİSİ.....         |      |
| 2.1.4 KOLOREKTAL ANATOMİ .....                   |      |
| 2.1.5 KOLOREKTAL FİZYOLOJİ .....                 |      |
| 2.1.6 KOLOREKTAL KANSER TANISI .....             |      |
| 2.1.7 KOLOREKTAL KANSERDE EVRELEME.....          |      |
| 2.1.8 KOLOREKTAL KANSERDE CERRAHİ TEDAVİ.....    |      |
| 2.2. ENTERAL NUTRİSYON VE MALNÜTRİSYON .....     |      |
| 2.2.1. MALNÜTRİSYON .....                        |      |
| 2.2.2. NUTRİSYONEL TARAMA VE DEĞERLENDİRME ..... |      |
| 2.2.3. İMMUNONÜTRİSYON.....                      |      |
| 2.2.4. CLAVİEN-DİNDÖ SINIFLAMASI.....            |      |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                         |      |
| 4. BULGULAR .....                                |      |
| 5. TARTIŞMA .....                                |      |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                       |      |
| KAYNAKLAR                                        |      |
| EKLER                                            |      |
| EK-1 ETİK KURUL ONAY BELGESİ                     |      |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------|
| <b>TCA</b>      | : Trikarboksilik Asit                         |
| <b>MUST</b>     | : Malnütrisyon Universal Tarama Aracı         |
| <b>MST</b>      | : Malnütrisyon Tarama Aracı                   |
| <b>ERAS</b>     | : Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme     |
| <b>KRK</b>      | : Kolorektal Kanser                           |
| <b>HNPPC</b>    | : Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanserler |
| <b>GWAS</b>     | : Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları    |
| <b>BMI</b>      | : Body Mass Indeks                            |
| <b>BÇ</b>       | : Bel çevresi                                 |
| <b>WCRF</b>     | : Dünya Kanser Araştırma Fonu                 |
| <b>AICR</b>     | : Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü     |
| <b>ALDH</b>     | : Asetaldehit Dehidrojenaz                    |
| <b>DNA</b>      | : Deoksiribo Nükleik asit                     |
| <b>GA</b>       | : Güven Aralığı                               |
| <b>OR</b>       | : Odds oranı                                  |
| <b>ABD</b>      | : <i>Amerika Birleşik Devletleri</i>          |
| <b>RR</b>       | : Rölatif Risk                                |
| <b>HR</b>       | : Risk Katsayısı                              |
| <b>GGK</b>      | : Gaitada gizli kan                           |
| <b>CEA</b>      | : Karsiyoembriyonik antijen                   |
| <b>LAR</b>      | : Low Anterior Rezeksiyon                     |
| <b>APR</b>      | : Abdomino Perineal Rezeksiyon                |
| <b>EN</b>       | : Enteral Nutrisyon                           |
| <b>CRP</b>      | : C-Reaktif Protein                           |
| <b>NRS-2002</b> | : Nutrisyonel Risk Skorlaması-2002            |
| <b>VKİ</b>      | : Vücut Kitle İndeksi                         |
| <b>Cm</b>       | : Santimetre                                  |
| <b>SMA</b>      | : Superior Mezenterik Arter                   |
| <b>SMV</b>      | : Superior Mezenterik Ven                     |
| <b>İMV</b>      | : İnferior Mezenterik Ven                     |

|              |                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------|
| <b>İMA</b>   | : İnferior Mezenterik Arter                      |
| <b>ESPEN</b> | : Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği |
| <b>FFMI</b>  | : Yağsız Doku Kütle İndeksi                      |
| <b>SGD</b>   | : Subjektif Global Değerlendirme                 |
| <b>İN</b>    | : İmmunonütrient                                 |
| <b>AJCC</b>  | : Amerikan Ortak Kanser Komitesi                 |
| <b>Min</b>   | : Minimum                                        |
| <b>Max</b>   | : Maximum                                        |
| <b>FEV1</b>  | : Zorlu Ekspiratuar Volüm                        |
| <b>NO</b>    | : Nitrik Oksit                                   |
| <b>TME</b>   | : Total Mezokolik Eksizyon                       |
| <b>VEGF</b>  | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü             |
| <b>TET</b>   | : Toplam Enerji Tüketimi                         |
| <b>İET</b>   | : İstirahat Enerji Tüketimi                      |
| <b>AET</b>   | : Aktive ile uyarılmış enerji tüketimi           |
| <b>DET</b>   | : Diyetle uyarılmış enerji tüketimi              |
| <b>MRI</b>   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                  |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| Tablo 1 Primer Tümör- T Evresi.....           | 9  |
| Tablo 2 Bölgesel Lenf Nodları -N Evresi ..... | 9  |
| Tablo 3 Uzak Metastaz- M Evresi .....         | 10 |
| Tablo 4 AJCC 2018 Evrelemesi.....             |    |
| Tablo 5 Nutrisyonel Risk Skoru-2002 .....     |    |
| Tablo 6 Clavien Dindo Skorlaması .....        |    |



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenidir ve 2020 yılında yaklaşık 10 milyon ölüme neden olmuştur [1]. 2020 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre en sık, sırasıyla meme kanseri (2,26 milyon vaka), akciğer kanseri (2,21 milyon vaka), kolon ve rektum kanseri (1,93 milyon vaka) ve prostat kanseri (1,41 milyon vaka) tanısı almıştır. Bunlar içerisinde kanserden en yaygın ölümlerin nedenleri sırasıyla akciğer (1,80 milyon ölüm), kolon ve rektum (916.000 ölüm), karaciğer (830.000 ölüm) ve mide (769.000 ölüm)[1].

Kanser hücrelerinin ayırt edici özelliği olan kanserin biyolojisi ve metabolik yollardaki bozukluklar hakkında bilgi edinmek, yeni terapötik hedeflerin öğrenilmesini sağlar. Son yüzyılda, kanser enerji metabolizmasına olan ilgi artmaktadır [2]. Kanser metabolizmasının kökleri, mitokondriyal solunum zinciri kompleksi IV'ü keşfiyle 1931 Nobel Tıp veya Fizyoloji Ödülü sahibi Otto Warburg tarafından yapılan gözlemlere dayanmaktadır [3].

Warburg, normal dokularla karşılaştırıldığında, in vitro kanser dokusu dilimlerinin, oksijen varlığında bile laktat üretmek için bol miktarda glikoz kullandığını gözlemledi; bu, aerobik glikoliz veya Warburg etkisi olarak adlandırılan bir olgudur. Warburg, kanser hücrelerinin, farklılaşmış bir hücrenin proliferatif bir kanser hücreğine dönüşmesi için bir ön koşul olan "solunum hasarına" neden olduğunu tahmin etti [4]. Bununla birlikte, kanser hücrelerinin çoğu, tümör büyümesi için trikarboksilik asit (TCA) döngüsü boyunca akışı teşvik etmek için solunum yapar [5]–[10]. Solunum yapmayan ancak yine de büyüme için gerekli metabolitleri sağlamak üzere TCA döngüsünü kullanan tümörler vardır [11].

Araştırma çabalarının çoğu Warburg etkisinin tümör büyümesi için neden avantajlı olduğunu belirlemeye odaklanmıştır. Önerilen bir açıklama, artan glikoliz yoluyla, glikolitik ara ürünlerin, hücre çoğalmasını desteklemek için gerekli olan nükleotitlerin, lipidlerin ve amino asitlerin de novo sentezini desteklemek için anabolik yan yollara akabilmesidir [12]–[14]. Bu nedenle kanser hastalarında besin kullanımı artar ve besin alamama veya yetersiz beslenme nedeniyle istemsiz kilo kaybı olur [15].

Malnütrisyon, değişen derecelerde yetersiz veya aşırı beslenme ile inflamatuvar aktivitenin bir kombinasyonundan kaynaklanan ve anormal vücut kompozisyonuna, azalmış fiziksel ve zihinsel işleve ve hastalıkların klinik sonuçlarının bozulmasına yol açan bir durumdur [16]. Malnutrisyon, kanser tanısı konulduğunda hastaların yaklaşık %15-40 'ında mevcuttur ve bu insidans tedavi sırasında artarak %40-80 'e çıkar [17]. Pratik nedenlerden dolayı, bir hasta bir haftadan daha uzun süre yemek yiyemezse veya tahmini enerji alımı 1-2 haftadan daha uzun süre ihtiyacın  $\leq 60$  'ı ise, gıda alımında yetersizlik olduğu kabul edilir [18]. Beslenme sorunları uygun şekilde yönetilmezse, kanser hastalarında yetersiz beslenme sık görülür ve en iyi tedavilere bile yanıtlarını sınırlayabilir. Bu durum, hastalarda beslenme tedavisinin gerçekten bilimsel bir değerlendirmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır [19].

Kanser hastaları, yalnızca kanserin fiziksel ve metabolik etkilerinden dolayı değil, aynı zamanda antikanser tedavilerin etkilerinden dolayı da malnütrisyon riski altındadır ve malnütrisyon, daha kötü prognoz ile ilişkilidir [20], [21]. Kanser hastalarındaki yetersiz beslenme durumu basit bir beslenme bozukluğundan farklı olarak, gözlenen negatif enerji dengesi ve iskelet kası kaybı, gıda alımının azalması, kişi veya tümör kaynaklı sistemik inflamasyon (lipid, karbonhidrat ve yağ metabolizması etkilenir), katabolik faktörler ve metabolik düzensizliklerin (lipoliz, proteoliz vb) kombinasyonundan kaynaklanmasıdır. Bu metabolik değişikliklerin varlığı sebebiyle, kansere bağlı yetersiz beslenme, geleneksel beslenme desteğiyle yalnızca kısmen tersine çevirilebilir [15].

Kas proteini tükenmesi, kanser kaşeksisinin ayırt edici özelliğidir, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkiler, fiziksel işlevi ve tedavi toleransını azaltır. Kanserli hastaların vücut kompozisyonu üzerine yapılan araştırmalar, fiziksel bozulma, ameliyat sonrası komplikasyonlar, kemoterapi toksisitesi ve ölüm riskini öngören şeyin özellikle iskelet kası kaybı olduğunu ortaya koymaktadır [15], [22], [23]. Ayrıca malnütrisyon; solunum ve bağışıklık fonksiyonlarında azalma, yara iyileşmesinde bozulma, daha uzun hastanede kalış süresi, daha yüksek tedavi maliyetleri ve artan mortalite gibi birçok olumsuz sonuçla ilişkilidir [24]. Beslenme bozukluklarının erken tespiti için beslenme miktarı, kilo değişimi, vücut kitle indeksi ve nutrisyon tarama araçları (Nutrisyonel Risk Skoru-2002, MUST, MST vb.) ile değerlendirilmeli; anormal tarama bulgusu olan hastalarda beslenmeyi etkileyen semptomlar, kas kütlesi

ve sistemik inflamasyon derecesi objektif ve nicel olarak değerlendirilmelidir. Beslenme ve metabolik müdahaleler; gıda alımını sürdürmeyi veya iyileştirmeyi ve metabolik düzensizlikleri hafifletmeyi, iskelet kası kütlesini ve fiziksel performansı korumayı, programlanmış antikanser tedavilerinde azalma veya kesintiye uğrama riskini azaltmayı ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar. Kansere hastalarında beslenme eksikliklerinin ve metabolik düzensizliklerin yüksek insidansı göz önüne alındığında, tüm kanser hastalarında ilgili parametrelerin düzenli olarak izlenmesi ve aşırı eksikliklerin önlenmesi için ilgili tüm bozukluklara karşı erken müdahalelerin başlatılması makul görünmektedir.

Küratif veya palyatif cerrahi geçiren tüm kanser hastaları için, gelişmiş cerrahi sonrası iyileşme (ERAS) programı dahilinde yetersiz beslenme açısından taranmalı ve risk altında olduğu düşünülürse ek beslenme desteği verilmelidir [15]. Daha önceki çalışmalar, ciddi malnütrisyonlu hastalarda uygulanan perioperatif besin desteği, ameliyat sonrası komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlamaktadır [25].

Enteral beslenme için çeşitli ürünler mevcuttur. Bunlar polimerik, elemental, hastalığa özel ve modüler olarak 4 grup altında incelenebilir. Bunlardan biri yüksek oranda protein içeriğine sahip immünomodülatör ürünler; arjinin, nükleotidler ve n-3 yağ asitlerinden zengin olup bu ürünler T-lenfosit ve diğer bağışıklık fonksiyonlarını koruyarak, bağışıklık sistemine spesifik yararlar sağlayacağı öne sürülmüştür [26]. ESPEN üst gastrointestinal kanser hastalarında perioperative oral/enteral immünutrisyonu önermektedir ancak tüm kanserlerde immünonutrisyonun kullanılması konusunda fikir birliği oluşmamıştır [15].

Bu araştırmada kolorektal kanser tanısı alan, operasyon planlanan, NRS-2002 skoru 3 ve üzerinde olan, özel beslenme ihtiyacı olmayan hastalarda perioperatif 5-7 gün enteral immünonutrisyon desteğinin, enteral hiperkalorik yüksek proteinli nutrisyon desteği verilen hastalara göre hastanede kalış süresi, cerrahi komplikasyonlar, nutrisyonel komplikasyonlar, hastaneye tekrar başvuru, nutrisyonel ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimi değerlendirmek amacıyla planlanıp yürütülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Kolorektal Kanser

### 2.1.1. Tanım

Kolorektal kanser (KRK), kolon veya rektumun iç duvarında tümör veya doku büyümesi olarak başlayan ve 10-20 yılı aşkın bir sürede yavaş gelişen bir kanser türüdür [27]. Özellikle intestinal epitelyumun yüksek *turnover* hızına sahip olması bu dokuyu malign transformasyonlar için odak noktası haline getirmektedir [28]. Ancak kolorektal kanser ilk aşamada genellikle kolonun iç duvarında veya rektumda neoplastik veya non-neoplastik özellikte olabilen polip olarak başlamaktadır [29].

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, 2020'de yaklaşık 1,9 milyon yeni vaka ile dünya genelinde en yaygın üçüncü malign neoplazm ve 935.000'i aşan ölüm ile ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Kolorektal kanserin insidans ve mortalite oranları, gelişmiş ülkelerde daha yüksek iken Asya, Afrika ve çoğu Latin Amerika gibi gelişmişlik düzeyinin düşük olduğu ülkelerde daha düşük insidansa sahiptir. Türkiye'de en sık görülen üçüncü, ölüme neden olan beşinci kanser nedenidir. Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen üçüncü kanserdir [30].

### 2.1.3. Etiyoloji

KRK vakalarının yaklaşık %60-65'i, büyük ölçüde potansiyel olarak değiştirilebilir riske atfedilebilen edinilmiş somatik genetik ve epigenetik sapmalar yoluyla sporadik olarak ortaya çıkar yani, ailede KRK öyküsü veya KRK riskini artıran kalıtsal genetik mutasyonları olmayan bireylerde ortaya çıkar [31]. KRK 'nın kalıtsal bir bileşeni vardır ve ikiz çalışmalar KRK 'nin kalıtım derecesinin %35-40 olduğunu tahmin etmiştir [32], [33]. KRK vakalarının yaklaşık %25'inde herhangi bir belirgin genetik kanser sendromu olmaksızın ailede KRK öyküsü vardır [31].

Kalıtsal KRK 'ler tüm vakaların %7-10'unu oluşturur ve kalıtsal polipsiz kolorektal kanser (HNPCC), adenomatöz ve hamartomatöz polipoz sendromlarını içerir [34]. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) tanımlanan, KRK

riskiyile ilişkili olduğu bilinen yaygın ancak düşük penetrasyonlu genetik varyasyonlar, toplamda KKK kalıtım derecesinin %1'inden daha azını açıklar [35].

Dikkat çekici bir şekilde, herhangi bir kalıtsal bileşeni olan KKK 'ler tamamen kalıtsal değildir ve çevresel faktörler de karsinogeneze katkıda bulunur [36].

2019 yılında Amerika Kanser Araştırma Enstitüsünün yaptığı çalışmada; obezite, yetersiz fiziksel aktivite, aşırı alkol tüketimi, sigara içilmesi, şeker, az meyve tüketimi ve vejeteryanlık, liften fakir beslenme, artmış kırmızı et tüketimi ve işlenmiş gıda tüketimi kolorektal kanser riskini arttırırken; kalsiyum takviyesi, tam tahıl ve lif tüketimi kolorektal kanser riskini azaltır. Sanayileşme ve ekonomik büyüme, tümü KKK için başlıca risk faktörleri olan batılı bir beslenme düzenine, hareketsiz yaşam tarzına ve artan obeziteye yol açar [37]. Bu nedenle, ülkelerin batılaşmasını KKK insidans oranlarında bir artış takip etme eğilimindedir [38]. Bu örüntü, daha yüksek bir insani gelişme indeksi, ortalama yaşam süresi, eğitim ve gelir bileşik skoru ile gösterildiği gibi, ekonomik olarak gelişmiş ülkelerde gözlenen daha yüksek KKK insidans oranları tarafından desteklenmektedir [39].

### **Yaş, Cinsiyet ve Etnik Köken**

Kanser bir yaşlanma hastalığı olduğundan, KKK gelişimi ve ölüm oranları 50 yaşından sonra hızla artar ve küresel vakaların tahmini %90'ı ve ölümler bu yaştan sonra gerçekleşir [40].

Kanser bir yaşlanma hastalığı olduğundan, KKK gelişimi ve ölüm oranları 50 yaşından sonra hızla artar ve küresel vakaların tahmini %90'ı ve ölümler bu yaştan sonra gerçekleşir. Yaşa göre düzeltilmiş oranlar erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, insidans (yılda 100.000 kişi başına 23.6'ya karşı 16.3 vaka) ve ölüm (yılda 100.000 kişi başına 10.8'e karşı 7.2 ölüm) için sırasıyla yaklaşık 1.4 kat ve 1.5 kat fark verir; 50 yaşından sonra fark belirginleşir [40].

Erkeklerde daha yüksek KKK oranları, birden fazla faktörün bir kombinasyonu ile ilgili olabilir. Kadınlarla karşılaştırıldığında, erkekler kolorektal karsinogeneze genetik faktörlerden çok çevresel faktörlerden daha fazla etkileniyor gibi görünmektedir; KKK'nin kalıtım derecesi erkekler için %28 ve kadınlar için %45 olarak tahmin edilmektedir [32].

Bir göç çalışması ayrıca, çevresel faktörlerin erkeklerde KKK riskine daha büyük bir katkısı olduğunu göstermektedir. İsveç'te 50 yıl ikamet ettikten sonra 30

yaşından küçükken İsveç'e göç eden erkekler arasında, KRK insidans oranları Norveç gibi yüksek riskli ülkelerden gelen erkeklerde azaldı, ancak Finlandiya gibi düşük riskli ülkelerden gelen erkeklerde arttı [41].

### **Genetik Faktörler**

75 yaşından önce KRK geliştirme kümülatif riskinin, yüksek insidanslı bir ülkeden (Kore, Norveç, Slovakya veya Slovenya gibi) gelen genel popülasyonda %5 olduğu tahmin edilmektedir [40]. Bireylerin ailelerinde KRK veya kalıtsal kanser sendromları öyküsü varsa, KRK'nin yaşam boyu riski önemli ölçüde artar [31], [42].

Ailesinde KRK öyküsü olan bireyler için, gözlemsel çalışmaların bir meta-analizi, en az bir birinci derece akrabada (ebeveynler, kardeşler, veya çocuklar) ve en az iki birinci derece akrabası olanlarda 3,97 kat. Akrabalara 50 yaşından önce KRK teşhisi konduğunda ilişkiler daha güçlü hale geldi. Nadir kalıtsal kanser sendromları dışında, bilinen kalıtsal mutasyonların çoğu, genetik olarak KRK 'ye yatkınlık oluştursa da, düşük penetrasyona sahiptir. Bu nedenle, ailelerde kümelenen KRK 'lerin önemli bir kısmı kalıtsal değildir, ancak KRK riskini modüle etmede çevresel risk faktörlerinin önemine işaret eden edinilmiş genomik sapmalar yoluyla ortaya çıkar [31], [43].

Ortak analizde, aile öyküsü olmayan ve genetik risk skoru çok düşük olan bireylerle karşılaştırıldığında, birinci derece akrabaları etkilenmiş ancak genetik riski çok düşük olanlarda OR 1,68 iken, birinci dereceden etkilenenlerde 6,14'e yükselmiştir [44].

### **Yaşam Tarzı ve Beslenme**

Genetik, bireysel riske katkıda bulunur, ancak bir popülasyondaki KRK insidansı, büyük ölçüde değiştirilebilir diyet ve yaşam tarzı faktörlerinden etkilenir çünkü oranlar kısa zaman dilimlerinde önemli ölçüde değişebilir ve KRK oranları düşük olan ülkelere gelen göçmenler, evlat edinen ülkelerin yüksek oranlarını hızla alırlar [41], [45].

Aşırı adipozite, KRK için yerleşik bir risk faktörüdür (kolon kanseri için rektal kanserden daha güçlüdür) ve bu, çeşitli antropometrik ölçümler kullanan epidemiyolojik çalışmalarla tutarlı bir şekilde desteklenmektedir [46], [47].

En sık kullanılan iki ölçü, genel vücut şişmanlığını temsil eden BMI ve büyük ölçüde karın şişmanlığını yansıtan bel çevresidir (BÇ). Bazı kanıtlar, BÇ 'nin KRK için BMI 'den daha güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir [48], [49].

### **Fiziksel Aktivite ve Sedanter Yaşam**

KRK, özellikle kolon kanseri, fiziksel aktivite eksikliğinin bir risk faktörü olarak kabul edildiği birkaç kanserden biridir.

Fiziksel aktivite, bağırsak hareketliliği, bağışıklık sistemi, inflamasyon ve metabolik hormonlar üzerindeki yararlı etkileri yoluyla KRK riskini azaltabilir [50]. Bu tepkiler, kısmen fiziksel aktivitenin doğrudan sonuçları olabilir, ancak büyük ölçüde visseral adipoz doku kaybı yoluyla aracılık edilebilir [51].

Aşırı kilolu veya obez olan yetişkinler arasında, günlük yürüyüş veya hızlı tempolu koşuya katılan 3-4 aylık müdahale, genel kilo kaybı olmasa bile visseral adipoz doku'yu azalttı ( $P < 0.01$ ) [52], [53].

Katılımcıları aerobik egzersiz düzeyine ve ağırlık kaldırmaya katılımlarına göre çapraz sınıflandıran bir kohort çalışmasında, sindirim sistemi kanseri riskindeki en büyük azalma (KRK bunun %56'sını oluşturuyordu) yalnızca egzersiz yapan en aktif grupta meydana geldi [54].

Fiziksel aktivite seviyesinden bağımsız olarak, uzun süreli oturma, televizyon izleyerek geçirilen uzun saatlerle yakalandığı şekliyle, KRK için bir risk faktörü olarak ortaya çıkıyor ve televizyon izleme saatlerinde günde her 2 saatlik artış %7'lik bir KRK risk artışıyla ilişkilendiriliyor [55]. Uzun süreli oturma, insülin direncini kolaylaştıran ve kolorektal karsinogenezi destekleyen iskelet kası fonksiyonunu bozar [56].

Sağlıklı ve sağlıklı beslenme kalıplarını ve KRK'yi birbirine bağlayan biyolojik mekanizmalar muhtemelen çok yönlüdür ve çeşitli diyet bileşenlerinin karmaşık bir etkileşimini yansıtır. Örneğin, sağlıklı beslenme modelinde kırmızı ve işlenmiş et, kolorektal karsinogeneze doğrudan katkıda bulunabilir. Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (AICR) ve Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF) tarafından yapılan prospektif çalışmaların bir meta-analizine göre, kırmızı ve işlenmiş et alımındaki her 100 gramlık günlük artış, %12 artmış KRK riski ile ilişkilendirilmiştir ve bu ilişki kırmızı ete göre işlenmiş et ile daha güçlüdür [57].

### **Lif ve Kepekli Tahıllar**

Diyet lifi, özellikle çözünmeyen lif, geçiş süresini kısaltarak ve dışkı hacmini artırarak kolorektal epitelin lümenindeki karsinojenlere maruz kalmasını azaltır [58].

Fiber ve tam tahıllar açısından zengin diyetler, *Fusobacterium nucleatum*-pozitif KRK riskinde azalma ile ilişkiliydi, ancak *Fusobacterium nucleatum* -negatif bir alt tip ile ilişkili değildi [59].

### **Alkol ve Sigara**

Uluslararası Araştırma Ajansı tarafından insanlar için kanserojen olarak değerlendirilen ilk metaboliti olan asetaldehit ile her türlü alkollü içeceklerde bulunan etanol, KRK için yerleşik bir risk faktörüdür [60].

Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya'dan yayınlanan 14 kohort çalışmasının meta analizinde 2018'de hafif içki içme bile (günde  $\leq 1$  alkollü içki), hiç alkol almamaya veya ara sıra alkol içmeye kıyasla hafif ama önemli ölçüde artmış KRK riskiyle ilişkilendirildi [61]. Genel olarak, muhtemelen erkeklerde daha fazla alkol alımı nedeniyle bu ilişki erkeklerde kadınlardan daha güçlüdür [62]. Alınan alkol sistematik dolaşım yoluyla kolonositlere ulaşır ve muhtemelen lümene difüze olur. Lüminal etanol, mikrobiyal alkol dehidrogenaz tarafından asetaldehide metabolize edilir [63], bu da mukozal hasara ve rejeneratif hücresel proliferasyona neden olur [64]. Toksik asetaldehit ayrıca bağırsak epitel hücrelerine girer ve kolonik mukozal asetaldehit dehidrojenazın (ALDH) düşük aktivitesi nedeniyle birikir [63]. Hücre içi asetaldehit, DNA hasarına neden olarak ve uygun DNA sentezi ve metilasyonu için gerekli olan hücre içi folatı yok ederek kolorektal karsinogenezi teşvik edebilir [64], [65].

Sigara dumanı, dolaşım sistemi veya doğrudan yutma yoluyla kolayca kolorektal mukozaya ulaşabilen ve genetik ve epigenetik sapmalara neden olabilen bir bileşik karışımı içerir [66]. Gözlemsel çalışmaların meta-analizleri, KRK riskinin paket yılı ile arttığını (5 paket yılı için RR: 1,06, %95 GA 1,03–1,08; 30 paket yılı için RR: 1,26, %95 GA 1,17–1,36) [67] ve aşağıdakilerle azaldığını bulmuştur: sigaraya başlama yaşı (her 10 yıllık gecikmede yaklaşık %4 azalma,  $P < 0,0001$ ) [68]. Sigara içmek, KRK riskini anatomik alt bölgelere göre farklı şekilde etkileyebilir. 2018'de yayınlanan 10 Avrupa ülkesini temel alan bir kohort çalışmasında, halihazırda sigara içmek, proksimal kolon kanseri (RR 1,19, %95 GA 1,05–1,34) ve rektal kanser (RR 1,27, %95 GA 1,14–1,42) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir ancak distal kolon kanseri ile değil (HR 1.08, %95 GA 0.94–1.23) [69].

#### 2.1.4. Evreleme

KRK evrelemesinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC)/Uluslararası Kanser Kontrol Birliği 'nin önerdiği Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evreleme sistemi kullanılmaktadır. 2017 yılında 8. versiyonu yayınlanan evreleme tablosu şu şekildedir:

Tablo 1 Primer Tümör- T Evresi (T)

|            |                                                                                                        |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tx</b>  | Primer tümör değerlendirilemedi                                                                        |
| <b>T0</b>  | Primer tümör bulgusu yok                                                                               |
| <b>Tis</b> | Karsinoma in situ: intramukozal karsinom (muskularis mukozaya ulaşmayan lamina propria tutululumu var) |
| <b>T1</b>  | Tümör submukozaya invaze                                                                               |
| <b>T2</b>  | Tümör muskularis propriaya invaze                                                                      |
| <b>T3</b>  | Tümör muskularis propria üzerinden perikolorektal dokulara invaze                                      |
| <b>T4</b>  | Tümör visseral periton ya da komşu organ/yapılara invaze                                               |
| <b>T4a</b> | Tümör visseral peritona invaze                                                                         |
| <b>T4b</b> | Tümör komşu organ/yapılara invaze                                                                      |

T evresi primer tümörünün boyutunu ve yerleşimini belirtir. Kolorektal kanserlerde T evresi, hastalığın yerel yayılımını ve tümörün çevre dokulara olan etkisini gösterir. Bu sınıflandırma, tedavi planlamasında ve prognoz tahmininde önemli bir rol oynar.

N evresi kanser dokusunun bulunduğu organın çevresindeki lenf bezlerinde hastalık tutulumu olup olmadığının bilgisini veren parametredir.

Tablo 2 Bölgesel Lenf Nodları- N evresi (N)

|           |                                                                                                                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nx</b> | Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi                                                                                                                 |
| <b>N0</b> | Bölgesel lenf nodu metastazı yok                                                                                                                         |
| <b>N1</b> | 1-3 bölgesel lenf nodu pozitif (lenf nodunda tümör $\geq 0.2$ mm) ya da incelenen tüm lenf nodları negatifken herhangi bir sayıda tümör depoziti varlığı |

|           |                                                   |                                                                                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <b>N1a</b>                                        | 1 bölgesel lenf nodu pozitif                                                                                                                          |
|           | <b>N1b</b>                                        | 2-3 bölgesel lenf nodu pozitif                                                                                                                        |
|           | <b>N1c</b>                                        | Bölgesel lenf nodlarında pozitiflik yok ancak subseroza, mezenter ve peritonsuz perikolik ya da perirektal/mezorektal dokularda tümör depoziti olması |
| <b>N2</b> | 4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu pozitifliği |                                                                                                                                                       |
|           | <b>N2a</b>                                        | 4-6 bölgesel lenf nodu pozitif                                                                                                                        |
|           | <b>N2b</b>                                        | 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif                                                                                                         |

Tablo 3 Uzak Metastaz- M Evresi (M)

|           |                                                                        |                                                                                                             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>M0</b> | Görüntüleme ile uzak metastaz yok                                      |                                                                                                             |
| <b>M1</b> | 1 ya da daha fazla uzak bölge, organ ya da peritoneal metastaz varlığı |                                                                                                             |
|           | <b>M1a</b>                                                             | Peritoneal metastaz olmaksızın 1 bölge ya da organda metastaz varlığı                                       |
|           | <b>M1b</b>                                                             | Peritoneal metastaz olmaksızın 2 ya da daha fazla bölge ya da organda metastaz varlığı                      |
|           | <b>M1c</b>                                                             | Tek başına ya da diğer bölge ya da organ metastazları ile birlikte olan peritoneal yüzeyde metastaz varlığı |

Tablo 4 AJCC 2018 Evrelemesi

|                  | <b>T</b>   | <b>N</b> | <b>M</b> |
|------------------|------------|----------|----------|
| <b>Evre 0</b>    | Tis        | N0       | M0       |
| <b>Evre 1</b>    | T1/T2      | N0       | M0       |
| <b>Evre 2</b>    | T3/T4      | N0       | M0       |
| • <b>Evre2A</b>  | T3         | N0       | M0       |
| • <b>Evre 2B</b> | T4a        | N0       | M0       |
| • <b>Evre 2C</b> | T4b        | N0       | M0       |
| <b>Evre 3</b>    | Herhangi T | N1/N2    | M0       |
| • <b>Evre 3A</b> | T1/T2      | N1       | M0       |
|                  | T1         | N2a      | M0       |
| • <b>Evre 3B</b> | T1/T2      | N2b      | M0       |
|                  | T2/T3      | N2a      | M0       |
|                  | T3/T4a     | N1       | M0       |
| • <b>Evre 3C</b> | T3/T4a     | N2b      | M0       |
|                  | T4a        | N2a      | M0       |
|                  | T4b        | N1/N2    | M0       |

|                  |            |            |     |
|------------------|------------|------------|-----|
| <b>Evre 4</b>    | Herhangi T | Herhangi N | M1  |
| • <b>Evre 4A</b> | Herhangi T | Herhangi N | M1a |
| • <b>Evre 4B</b> | Herhangi T | Herhangi N | M1b |
| • <b>Evre 4C</b> | Herhangi T | Herhangi N | M1c |

### 2.1.5. Kolon ve Rektum Kanseri Cerrahi Tedavi

Kolorektal kanser nedeniyle uygulanan cerrahi teknikler temel olarak üç başlık altında incelenebilir. Bunlar; açık cerrahi girişim, laparoskopik cerrahi girişim ve robotik cerrahi girişimlerdir. Endoskopik girişimlerin gelişmesi üzerine terapötik endoskopik yaklaşımlar da ayrı bir grup olarak tedavide yer almaya başlamıştır.

## 2.2. ENTERAL NUTRİSYON VE MALNUTRİSYON

Enteral nutrisyon (EN), normal gıdaların özel tıbbi amaçlar için kullanımını ifade eden bir terimdir. EN, kişinin mide veya barsaklarından beslenme sağlamak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. EN'nin uygulanma şekli ne olursa olsun (örneğin, oral sıvılar, beslenme desteği özelleştirilmiş besin formülleri, tüpler aracılığıyla beslenme), normal gıdaların özel medikal amaçlar için kullanımı EN'nin kapsamına girer.

Her bir bireyin beslenme gereksinimleri farklı olduğundan, EN yöntemi ve kullanılacak besinler kişiye özel olarak belirlenir. Oral nutrisyonel ilaveler (ONS), nazogastrik, nazoenteral veya perkütan tüpler aracılığıyla uygulanan tüple besleme uygulamaları, enteral nutrisyon (EN) teriminin bir parçasıdır.

ONS, özel tıbbi amaçlar için üretilen sıvı veya yarı katı besinlerdir. Bu ilaveler, ağız yoluyla alınır ve genellikle normal gıdaların yerine geçerek veya beslenmeyi tamamlamak için kullanılır. ONS'ler, kalori, protein, vitamin, mineral ve diğer besin maddeleri açısından zengin olabilir. Bu ürünler, kilo kaybı, yetersiz beslenme, yutma güçlüğü veya iştahsızlık gibi durumlarla mücadele etmek veya beslenme desteği sağlamak amacıyla kullanılır.

Onbeş randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, cerrahi veya travma sonrası kafa yaralanmalı, yanıklı veya tıbbi akut sorunları olan erişkin hastalarda erken

enteral nutrisyonun (EN) enfeksiyona bağlı komplikasyonlarda ve yoğun bakım yatış süresinde belirgin bir azalmayla ilişkili olduğunu bulmuştur [26].

Bu sonuçlar, erken EN'nin bu özel hastalık veya durumlara sahip hastalar için faydalı bir beslenme stratejisi olduğunu göstermektedir. Enfeksiyona bağlı komplikasyonlarda azalma, hastaların bağışıklık sisteminin desteklenmesi ve iyileşme sürecinin hızlandırılması anlamına gelebilir. Yoğun bakım yatış süresindeki azalma ise hastaların daha hızlı bir şekilde taburcu olmalarını ve iyileşme sürecinin daha etkili bir şekilde ilerlemesini sağlayabilir. Bu bulgular, erken EN'nin hastaların iyileşme sürecine katkıda bulunabileceğini ve komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir.

### **2.2.1. Malnütrisyon**

#### **2.2.1.1. Tanım**

Malnutrisyonun tanımı ve değerlendirme yöntemlerine ilişkin çeşitli öneriler mevcuttur. ESPEN (Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği) geçmişten bu yana esas olarak yetersiz nütrisyonu önemserken, genel olarak malnütrisyon teriminin hem aşırı nütrisyon hem de yetersiz nütrisyonu içermesi gerektiğini daha fazla kabul etmektedir

Malnütrisyon, değişen derecelerde yetersiz veya aşırı beslenme ile inflamatuvar aktivitenin bir kombinasyonundan kaynaklanan ve anormal vücut kompozisyonuna, azalmış fiziksel ve zihinsel işleve ve hastalıkların klinik sonuçlarının bozulmasına yol açan bir durumdur [16].

#### **2.2.1.2. Tanı Kriterleri**

Malnütrisyonun genel bir tanımının olmaması nedeniyle, ESPEN malnütrisyonun teşhisi için bir süreç başlatmıştır. Delphi yöntemiyle, ESPEN tarafından atanan bir uzman grubu, malnütrisyon tanısı için klinik ortamdan ve durumun etiyolojisinden bağımsız olarak fikir birliğine dayalı önerilerde bulunmuştur [70].

ESPEN, 2017 yılında klinik beslenmenin tanımları ve terminolojisine ilişkin kılavuz yayınlamıştır [71]. 2019 yılında Malnütrisyonunda Global Liderlik (GLIM) malnütrisyon teşhisi için operasyonel kriterler yayınlamıştır [72].

Fenotipik kriterler, istemsiz kilo kaybının (zorunlu) ve düşük BMI veya düşük yağsız doku kütle indeksinden (FFMI) en az birinin birleşik bulgusunu içerir. Kilo kaybı, süresiz olarak alışılmış ağırlığın  $>10\%$  veya 3 ay boyunca  $>5\%$  olabilir. Azalmış BMI, 70 yaşından küçük ve 70 yaşından büyük kişilerde sırasıyla  $<20$  veya  $<22 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Düşük FFMI, kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla  $<15$  ve  $<17 \text{ kg/m}^2$  'dir.

Beslenme ve Diyetetik Akademisi ve Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği, yetişkin malnütrisyon tanısı için hastada altı özellikten (yetersiz enerji alımı, vücut ağırlığı kaybı, kas kütlesi kaybı, subkütan yağ kaybı, lokalize veya genelleştirilmiş sıvı birikimi, azalmış fonksiyonel kapasite), iki veya daha fazlasının bulunması konusunda görüş birliğine varmışlardır [73].

#### **2.2.1.3. Kolon ve Rektum Kanserli Hastalarda Malnütrisyon**

Malnütrisyon prevalansının kanser hastalarında tanı anında  $15\%-40\%$ 'a, ilerlemiş hastalık vakalarında ise  $80\%-90\%$ 'a ulaştığı yaygın olarak bildirilmiştir [15]. KRK hastalarında yetersiz beslenme prevalansı  $45\%$  ila  $60\%$  arasında değişmektedir [74].

İyi beslenmiş hastalarla karşılaştırıldığında, yetersiz beslenen hastaların daha yüksek postoperatif morbidite ve mortalite oranıyla bağlantılı olduğu, bunun da yaşam süresinde  $50\%$ 'ye varan bir artışa ve buna bağlı sağlık maliyetlerine ve algılanan yaşam kalitesinde bir azalmaya neden olduğu bilinmektedir [75].

Bunun bir sonucu olarak, elektif kolorektal cerrahi geçiren hastaların beslenme perioperatif yönetimi modifiye edilmiştir. Cerrahi, hastalar için bir stres etkenidir ve hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık sistemi aktivitesinde değişikliklere neden olabilir [76]. Büyük karın cerrahisi, lokal ve sistemik sitokinlerin salınmasına neden olarak sistemik bir inflamatuvar yanıt sendromuna neden olabilir [77], [78]. Bu nedenle, beslenme müdahaleleri arasında, immün beslenme olarak da adlandırılan, bağışıklığı güçlendirici besin takviyesi uygulanabilir.

#### **2.2.2. Nütrisyonel Tarama ve Değerlendirme**

### 2.2.2.1. Tarama

Malnütrisyonlu veya malnütrisyon riski olan hastaları belirlemek için hızlı ve basit beslenme riski taraması yöntemleri mevcuttur. Bu tarama yöntemleri, hastaların beslenme durumunu ve hastalık şiddetini değerlendirerek riskli hastaları tanımlamayı amaçlar.

NRS-2002 (Nutritional Risk Screening-2002), ESPEN tarafından geliştirilmiş ve yaygın olarak kullanılan bir tarama yöntemidir. Bu yöntemde hastalar, beslenme ve hastalık şiddeti açısından değerlendirilir. NRS-2002 skoru üç veya üzerinde olan hastalar beslenme riski altında olduğunu gösterir.

ESPEN rehberine göre, beslenme riski olan hastaların ameliyatı ortalama bir hafta ertelenerek, preoperatif dönemde nutrisyonel destek verilmesi önerilmektedir. Bu önlem, hastaların beslenme durumunu iyileştirmek ve ameliyat sonrası komplikasyon riskini azaltmak amacıyla uygulanır. Nutrisyonel destek, hastanın enerji ve besin ihtiyaçlarını karşılamak için oral beslenme desteği, enteral beslenme veya perkütan beslenme gibi yöntemlerle sağlanabilir.

NRS-2002 gibi basit tarama yöntemleri, hastaların beslenme riskini hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılır ve uygun nutrisyonel müdahalelerin planlanmasına yardımcı olur. Ancak, bu tarama yöntemleri yalnızca bir ön tarama aracıdır ve kesin teşhis ve beslenme planlaması için daha detaylı değerlendirme ve uzman görüşü gerektirebilir [79], [80]. Bunun dışında kullanılan diğer tarama yöntemleri;

**Subjektif Global Değerlendirme:** Hastanın nutrisyonel durumunu değerlendirmek için subjektif ve objektif kriterleri birleştiren bir tarama yöntemidir. Fiziksel muayene bulguları, hastanın beslenme durumu, hastanın kendi bildirdiği semptomlar ve fonksiyonel durumu dikkate alınır.

**Malnütrisyon Ünlversal Tarama Testi:** Hastanın malnütrisyon riskini değerlendirmek için kullanılan bir tarama yöntemidir. Vücut kitle indeksi (VKI), hastanın kilo kaybı oranı ve akut hastalık durumu gibi faktörler dikkate alınarak risk skoru hesaplanır.

**Mini Nütrisyonel Değerlendirme:** Yaşlı hastalarda nutrisyonel durumu değerlendirmek için kullanılan bir tarama yöntemidir. Beslenme durumu,

antropometrik ölçümler, hastanın kendi bildirdiği semptomlar ve yaşlılıkla ilgili faktörler dikkate alınır.

**Temel Nütrisyonel Değerlendirme:** Hastanın nütrisyonel durumunu hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılan bir tarama yöntemidir. Kilogram başına günlük enerji ve protein alımı, kilo kaybı, vücut kitle indeksi ve inflamasyon belirteçleri gibi kriterler değerlendirilir.

**Maastrich Nütrisyonel İndeks:** Hastanın nütrisyonel durumunu değerlendirmek için kullanılan bir tarama yöntemidir. Antropometrik ölçümler (boy, kilo, bel çevresi), kilo kaybı, beslenme durumu ve inflamasyon belirteçleri gibi faktörler dikkate alınır.

**Protein-Enerji Malnütrisyon Skalası:** Hastanın protein ve enerji malnütrisyonunu değerlendirmek için kullanılan bir tarama yöntemidir. Beslenme durumu, antropometrik ölçümler, laboratuvar değerleri ve yaşlılık durumu gibi faktörler değerlendirilir.

Bu tarama yöntemleri, hastaların nütrisyonel durumunu değerlendirmek ve malnütrisyon riskini belirlemek için kullanılan araçlardır. Hangi yöntemin kullanılacağı, hastanın özelliklerine, hastalık durumuna ve klinik uygulama gereksinimlerine bağlı olarak belirlenmelidir.

ESPEN tarafından önerilen [79], [80] tarama araçları şunlardır:

- Toplum: Malnütrisyon Evrensel Tarama Aracı (MUST);
- Hastane: Nütrisyonel Risk Taraması (NRS);
- Yaşlı: Mini Nütrisyonel Değerlendirme (MNA)

**Biyokimyasal Parametreler;**Albumin serum albüminin moleküler transport ve onkotik basınç işlevleri 1837'de keşfedildikten sonra [81], yetersiz beslenmenin derecesi serum albumin düzeyi ile tanımlandı. Albumin değerleri ne kadar düşükse malnutrisyon o kadar şiddetlidir kabul görmüştü [82].

Ancak, serum albümin seviyeleri her zaman güvenilir bir nütrisyonel durum göstergesi olmayabilir. Enflamatuvar etki, albümin seviyelerini etkileyebilir ve her hasta için farklılık gösterebilir. Enflamasyonun beslenme riskini artırıcı etkisi olduğu yaygın olarak kabul edilir [83], [84].

İnatçı inflamasyonu olan hastalar genellikle uzun süreli katabolizmaya bağlı olarak yetersiz beslenme durumuna düşebilirler. Ancak, hepatik protein seviyeleri, enflamasyonun stabilize olduğu zamanlarda beslenme tedavisine yanıt verebilir. Sürekli olarak düşük serum albümin ve/veya prealbumin seviyeleri, yetersiz beslenmenin kanıtı olarak yorumlanabilir ve beslenme tedavisi artırılabilir. Öte yandan, yükselen serum albümin ve/veya prealbumin seviyeleri, mevcut beslenme tedavisinin yeterli olduğunu gösterebilir. Ancak, bu varsayımların geçerliliği kesin olarak kanıtlanmamıştır. Hastanede besin alımının artmasıyla doğrudan serum albümin ve/veya prealbumin seviyelerinin arttığı veya artan seviyelerin daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğu konusunda güçlü bir kanıt bulunmamaktadır [85].

Bu nedenle, serum albümin seviyeleri tek başına nütrisyonel durumu değerlendirmek için yeterli olmayabilir. Diğer nütrisyonel değerlendirme araçları ve klinik bulgular da göz önünde bulundurulmalıdır.

Prealbumin; 1970'lerden beri prealbumin, protein-enerji malnütrisyonun (PEM) biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Prealbumin, vücutta protein sentezinin durumunu yansıtan bir plazma proteindir. PEM'de, vücut nitrojen havuzlarında bir azalma ve hepatik protein sentezinde adaptif bir baskılanma meydana gelir. Bu değişiklikler, seri prealbumin ölçümleriyle güvenilir bir şekilde saptanabilir.

Prealbumin, albümin ve transferrin gibi plazma proteinleri, negatif akut faz reaktanları olarak kabul edilir. Bu nedenle, prealbumin düzeylerindeki değişiklikler C-reaktif protein (CRP) düzeyleriyle birlikte değerlendirilmelidir.

Eğer prealbumin düzeyi düşerken CRP düzeyi normal sınırlarda seyrediyorsa, bu durum beslenme durumunda kötüleşmenin bir göstergesi olabilir. Prealbumin düşüşü, protein-enerji yetersiz beslenme veya diğer beslenme sorunlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu durum, vücut protein sentezinin azaldığını ve beslenme durumunun kötüleştiğini gösterirken, CRP düzeylerinin normal sınırlarda seyretmesi ise akut faz reaksiyonunun olmadığını veya inflamasyonun kontrol altında olduğunu gösterebilir [86].

Bu nedenle, prealbumin seviyesindeki düşüşün değerlendirilmesinde CRP düzeyleri önemli bir rol oynar. Prealbumin düşüşüne ek olarak, normal veya düşük CRP düzeyleri, beslenme durumunda kötüleşmeyi işaret eden bir bulgu olabilir. Bu

durumda, beslenme durumunun daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesi ve gerekli müdahalelerin yapılması önemlidir.

C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin; inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlı parametrelerdir [87]. Bu proteinler, vücutta meydana gelen inflamasyon durumlarında artış gösterirler. CRP genellikle yaygın inflamasyonu yansıtırken, prokalsitonin ise özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir.

Retinol Bağlayıcı Protein (RBP), A vitamini taşıyan bir plazma proteini olup, vücutta yaklaşık 12 saatlik bir yarı ömre sahiptir. RBP'nin dezavantajları arasında, ölçümünün pahalı olması ve plazma konsantrasyonunun böbrek fonksiyonu ile A vitamini durumundan çok etkilenmesi yer alır.

RBP'nin düşük seviyeleri, genellikle 5 mg/dl'den düşük olan değerler, kötü bir prognozu gösterebilir. Bu durum, beslenme durumunun kötüleştiğini veya vücudun yetersiz A vitamini alımıyla karşı karşıya kaldığını gösterebilir. A vitamini, görsel fonksiyonlar, bağışıklık sistemi, epitel dokuları ve büyüme ve gelişme gibi birçok biyolojik işlev için önemlidir. Dolayısıyla, düşük RBP seviyeleri, A vitamini eksikliği ve buna bağlı sağlık sorunlarına işaret edebilir.

### **2.2.3. İmmunonutrisyon**

İmmün-nütrientler (İN), standart beslenme ürünlerine arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotid gibi spesifik bileşenlerin eklenmesiyle modifiye edilmiş ürünlerdir. İmmün-nütrientler, immün sisteme etkileri nedeniyle bu adı almışlardır.

İmmün-nütrientlerin immün sistem üzerinde bir dizi olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu bileşenlerin konak immün yanıtını artırdığı, inflamatuvar yanıtı kontrol ettiği, akut faz proteinlerinin sentezini düzenlediği, hasar sonrası bağırsak oksijenasyonunu artırdığı ve bariyer fonksiyonunu iyileştirdiği bilinmektedir. Ayrıca, immün-nütrientlerin septik morbidite ve mortaliteyi azalttığı da gösterilmiştir[88].

İmmün-nütrientlerin kullanımının sadece protein ve enerji kaynağı olarak değil, aynı zamanda cerrahi sonrası baskılanmış immün yanıtı düzenlemek amacıyla da kullanılabilmesi nedeniyle, beslenme riski olmayan normal hastalarda dahi postoperatif komplikasyonlar ve yatış süreleri açısından faydaları çeşitli çalışmalarda

gösterilmiştir [89], [90]. Mukozal bariyer fonksiyonunu geliştirmek, hücresel savunmaya ek olarak lokal veya sistemik inflamasyon yanıtını iyileştirmek, immün-nütrientlerin ana hedefleri arasında sayılabilir [91].

Arjinin, insan sağlığı ve hastalığında önemli bir role sahip olan bir esansiyel olmayan amino asittir. Arjinin, nükleotidlerin, poliaminlerin, nitrik oksit ve prolinin sentezinde görev alır. Ayrıca, lenfosit fonksiyonlarını uyarır ve yara iyileşmesini düzenler [92].

Arjinin, antiinflamatuvar etkisini sağlayan mekanizmalardan biri olarak inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltır [93]. Ayrıca, arjinin hücresel bağışıklığı destekler ve T hücre proliferasyonunu, interlökin 2 (IL-2) üretimini ve lenfokinler tarafından aktive olan doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesini uyarır [94]. İlk araştırmalarda bile arginin takviyesinin T hücresi proliferasyonu ve travma sonrası T hücresi baskılanmasının etkilerini ortadan kaldırdığı gösterilmiş ve argininin immün sistem işlevinde önemli bir rolü olduğu açıkça ortaya konmuştur [95].

Arjinin, nitrik oksit (NO) sentezinde tek substrat olması nedeniyle endotel ve immün hücreler tarafından üretilir. Nitrik oksit, makrofajların etkisini artırarak bakterisidal aktiviteye katkıda bulunur. Aynı zamanda, arjinin tüm vücut nitrojen dengesini korumak için üre sentezinde ve kas metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için kreatin sentezinde de kullanılır [96]. Bu şekilde, NO'nun etkileri arasında karaciğerde protein sentezinin düzenlenmesi, damar genişlemesi (vazodilatasyon) ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımının azaltılması gibi antiinflamatuvar etkilere katkıda bulunulduğunu biliyoruz. Arjinin, bu mekanizmalar aracılığıyla antiinflamatuvar etkiler sergileyebilir ve inflamasyonun kontrolünü destekleyebilir.

Arjinin, yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olan bir amino asittir. Bu etkilerinin bir kısmı, arjininin kollajen sentezini artırarak sağlanır [93]. Kollajen, doku iyileşmesinde önemli bir rol oynayan bir protein olduğundan, arjinin yara iyileşmesini destekleyebilir.

Arjinin ayrıca büyüme hormonu, glukagon, prolaktin ve insülin salınımında önemli bir stimulan olarak etki gösterir [97]. Bu nedenle, arjinin çeşitli kanser hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu etkileyebilir. İn vitro çalışmalarda, arjininin akciğer kanserinde hücre büyümesini uyardığı, ancak meme kanserinde hücre büyümesini engellediği gösterilmiştir [98].

Arjinin, hücresel büyüme, çoğalma ve bağışıklık mekanizmalarında kritik bir rol oynadığından, kanser karşıtı tedaviler için potansiyel bir hedef olarak araştırılmıştır. Arjinin, tümör büyümesi, yayılması ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı bir çalışmada, arjininin gastrik hücre büyümesini engellediği ve bu hücrelerin apoptozisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, tümör hücresinin yayılmasına etkisi olmadığı belirlenmiştir [99].

Major cerrahi operasyon geçiren hastalarda cerrahi stresin arginin tükenmesine neden olduğu gösterilmiştir [100], [101]. Cerrahi stres, vücutta birçok biyokimyasal değişikliğe yol açarak arginin seviyelerinde düşüşe neden olur.

Bu akut arginin eksikliği, yukarıda bahsedilen immün sistem ile olan ilişki nedeniyle hastaları enfeksiyonlara ve yara iyileşmesinin bozulmasına karşı daha hassas hale getirebilir. Arginin, immün fonksiyonları desteklemek, inflamasyonu düzenlemek ve doku iyileşmesini teşvik etmek gibi önemli roller oynar. Dolayısıyla, arginin eksikliği bu süreçleri olumsuz etkileyebilir ve hastaların iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir [102], [103].

Glutamin, azot dengesi ve amino asit transferi gibi hayati süreçlerde önemli bir rol oynayan ve vücutta en bol bulunan amino asittir. Glutamin, bazı durumlarda esansiyel olarak kabul edilmesa da nonesansiyel bir amino asit olarak sınıflandırılmaktadır.

Glutamin, immün sistem hücreleri olan makrofajlar ve lenfositler gibi hücrelerde, aynı zamanda hızlı yenilenen sindirim sistemi hücrelerinde (örneğin enterositler, kolonositler) ana yakıt kaynağı olarak görev yapar. Bu nedenle, glutamin bağırsak mukozasında antiinflamatuvar etkiye sahiptir ve bağırsak mukozasındaki glutatyon seviyesini artırarak serbest radikallerin varlığını azaltabilir ve inflamasyonu azaltabilir [104], [105].

Glutaminin bu antiinflamatuvar etkisi, interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 8 (IL-8) gibi sitokinlerin konsantrasyonunu azaltarak düzenlenir. Bu sitokinler, inflamasyon süreçlerinde önemli rol oynayan moleküllerdir. Glutamin, bu sitokinlerin salınımını azaltarak inflamasyonu kontrol altına alır.

Glutamin, sağlıklı bireylerde kas dokusunda bol miktarda bulunur ve normal koşullarda vücut tarafından üretilebilir. Ancak bazı durumlarda, özellikle kanser

hastaları, yoğun bakım hastaları veya cerrahi gibi aşırı stres durumlarında, vücutta glutamin ihtiyacı artar ve bu durumda eksiklik ortaya çıkabilir.

Aşırı tüketim veya azalan glutamin seviyeleri, özellikle immün sistem üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Glutamin, immün sistemin doğru işleyişi ve hücrel bağışıklık fonksiyonları için önemlidir. Glutamin eksikliği, immün disfonksiyon ile ilişkilendirilebilir ve bağışıklık sisteminin normal işleyişini etkileyebilir.

Ayrıca, aşırı stres durumlarında glutamin eksikliği, kas dokusunda yıkıma ve kas kaybına yol açabilir. Vücut, enerji ihtiyacını karşılamak için kas dokusundaki glutamini kullanır ve bu da kas dokusunun azalmasına ve katabolizmaya neden olabilir [106].

Dokuz randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, glutamin dipeptidlerini içeren postoperatif parenteral beslenmenin abdominal cerrahi geçiren hastalardaki azot dengesini ve kısa dönem sonuçlarını iyileştirdiği bulunmuştur [107].

Bu sonuçlar, glutamin takviyesinin postoperatif dönemde abdominal cerrahi hastalarında olumlu etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Glutamin dipeptidleri, glutaminin daha stabil ve biyoyararlılığı daha yüksek bir formudur. Bu nedenle, glutamin dipeptidlerini içeren parenteral beslenme, hastalardaki azot dengesini düzeltmek ve kısa dönem komplikasyonları azaltmak amacıyla kullanılabilir.

Beslenme riski olmayan 427 kanser hastası üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma, major abdominal cerrahi geçiren hastalarda perioperatif intravenöz glutamin tedavisinin bir avantajı olmadığını vurgulamıştır [108].

Bu çalışma, beslenme riski olmayan kanser hastalarında glutamin takviyesinin perioperatif dönemde abdominal cerrahi sonuçları üzerinde bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Bu sonuçlar, her hasta grubunun özelliklerine, sağlık durumuna ve cerrahi prosedürün tipine bağlı olarak glutamin takviyesinin etkisinin değişebileceğini göstermektedir.

Bununla birlikte, tek bir çalışma sonucuna dayanarak kesin bir sonuç çıkarmak yerine, farklı çalışmaların sonuçlarını bir araya getiren meta-analizler gibi kapsamlı analizlere başvurmak daha sağlıklı olabilir. Bu tür analizler, daha geniş bir veri setine dayanarak glutamin takviyesinin etkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.

Omega-3 yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri grubuna aittir ve vücudun temel yağ asidi ihtiyaçlarını karşılamada önemli bir rol oynar. Alfa linolenik asit (ALA) omega-3 yağ asitlerinin ana bileşenidir, ancak vücutta EPA ve DHA'ya dönüşebilir.

EPA (eikosapentaenoik asit) ve DHA (dokosaheksaenoik asit), omega-3 yağ asitleri içinde bulunan önemli bileşenlerdir. Bu yağ asitleri, birçok biyokimyasal sürecin düzenlenmesinde görev alır. EPA, yüksek düzeyde biyolojik olarak aktif eikosanoidlerin (hormon benzeri bileşikler) sentezinde bir öncül olarak işlev görür. Bu nedenle, inflamatuvar reaksiyonlar, immünolojik direnç, yağ metabolizma bozuklukları, kardiyovasküler hastalıklar, trombotik süreçler ve neoplastik hastalıklar gibi çeşitli sağlık durumları üzerinde etkileri vardır [109].

Omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkileri, EPA ve DHA'nın hücresel sinyal yollarına müdahale ederek ve inflamasyonu azaltan moleküllerin sentezini teşvik ederek gerçekleşir. Aynı zamanda immün sistem fonksiyonlarını düzenleyerek immünolojik yanıtı etkiler. EPA ve DHA ayrıca kalp sağlığını destekler, kan basıncını düşürür, trigliserid seviyelerini azaltır, kan pıhtılaşmasını önler ve hücre zarlarının esnekliğini artırır.

Omega-3 yağ asitleri, genel olarak sağlıklı bir beslenme planının önemli bir parçası olarak kabul edilir. Balık, deniz ürünleri, keten tohumu, chia tohumu ve ceviz gibi gıdalarda doğal olarak bulunurlar. Ayrıca, omega-3 takviyeleri de mevcuttur ve sağlık durumunuza ve ihtiyaçlarınıza bağlı olarak doktor veya beslenme uzmanı tarafından önerilebilir.

Omega-3 yağ asitleri, immün sistemi baskılamadan aşırı inflamatuvar yanıtın azalmasına yardımcı olabilir [110]. Bu etki, özellikle EPA'nın immün sistem hücre zarlarında araşidonik asidin yerine geçerek inflamatuvar prostaglandin ve prostasiklinlerin üretimini azaltmasıyla gerçekleşir. Araşidonik asit, inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak prostaglandinlerin sentezinde kullanılır. Omega-3 yağ asitleri araşidonik asidin yerine geçerek daha az inflamatuvar prostaglandinlerin oluşumuna yol açar, bu da aşırı inflamasyonu azaltır ve immün hücrelerde sitotoksiteyi azaltır [111].

Bununla birlikte, omega-3 yağ asitlerinin etkileri prostaglandinlerle sınırlı değildir. Örneğin, prostaglandin E2 (PGE2) adlı bir prostaglandin, doğrudan hipotalamusta etki göstererek iştahı azaltabilir ve yorgunluğa neden olabilir. Omega-

3 yağ asitleri, araşidonik asidin yerine geçerek prostaglandin sentezini etkileyerek bu etkileri azaltabilir.

Omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkileri ve prostaglandin sentezini düzenleme yetenekleri, çeşitli inflamatuvar durumlar ve hastalıkların yönetiminde potansiyel olarak faydalı olabilir. Bununla birlikte, bu konudaki araştırmalar devam etmektedir ve her bireyin yanıtı farklı olabilir.

Omega-3 yağ asitlerinin araşidonik asit metabolizmasına etki ettiği ve prostaglandin oluşumunu değiştirdiği bilinmektedir. Araşidonik asit, prostaglandinlerin sentezinde kullanılan bir bileşiktir ve immünsüpresif etkiye sahip olan prostaglandin E2 (PGE2) gibi immün sistemi etkileyen prostaglandinlerin oluşumunda rol oynar. Omega-3 yağ asitlerinin alınması, bu dönüşümü etkileyerek daha az immünsüpresif etkisi olan trienoik form olan prostaglandin E3'ün (PGE3) oluşumunu teşvik eder. Bu şekilde, monosit ve makrofajlarda immünsüpresif etkiye sahip olan PGE2 konsantrasyonunun artmasının önüne geçilir [106].

Omega-3 yağ asitlerinin alımı, oral yolla yapıldığında birkaç hafta süren bir diyetin ardından hücre zarlarına dahil olurken, parenteral yolla yapıldığında birkaç gün içinde hücre zarlarına dahil olması ve metabolize edilmesi sonucunu verir. Ancak, EPA'nın klinik olarak ölçülebilir etkileri için 2 haftalık sürenin çok kısa olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, omega-3 yağ asitlerinin oral ve parenteral uygulama arasındaki farklar hala tartışılmaktadır. Araştırmalar, omega-3 yağ asitlerinin farklı uygulama yöntemlerinin etkinlikleri üzerindeki etkisini daha iyi anlamak için devam etmektedir [18], [112].

**Nükleotidler**, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) gibi önemli biyomoleküllerin yapı taşlarıdır. Hücrelerde kataliz, enerji transferi ve hormonal sinyallerin koordinasyonu gibi birçok reaksiyonda görev alırlar. Özellikle stres durumlarında, nükleotid sentezi aşırı enerji gerektirdiğinden dışarıdan desteklenmesi önem kazanır. Hızlı yenilenen hücrelerde, özellikle enterositler, lenfositler ve makrofajlarda nükleotid eksikliği, immün sistemi olumsuz etkileyebilir [93].

RNA, lenfositlerin olgunlaşması için gereklidir ve hayvan modellerinde T hücre yanıtına ve IL-2 üretimine destek olduğu gösterilmiştir [109]. Nükleotidler, uyarı iletimi, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, glikojen ve fosfolipid sentezi,

bağırsak mukoza bütünlüğünün devamı, doku onarımı ve hücre yenilenmesi gibi birçok hayati fonksiyonda önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle, nükleotidler büyük bir öneme sahiptir. Dışarıdan nükleotid desteği, özellikle stres durumlarında veya hızlı hücre yenilenmesinin gerektiği durumlarda immün sistemin ve hücresel fonksiyonların korunmasına yardımcı olabilir [113], [114].

#### **2.2.3.1. Kolon Kanserinde İmmünonutrisyonun Yeri**

Kolon rezeksiyonu sonrası perioperatif morbidite ve mortalite, cerrahi prosedürün tipine, hastanın ilişkili komorbiditelerine ve elektif veya acil durumlara (intestinal obstrüksiyon veya perforasyon) bağlı olarak büyük ölçüde değişebilir. Hastaların yaşı, eşlik eden hastalıklar, hipoalbuminemi (albumin düşüklüğü) ve %10'dan fazla toplam vücut ağırlığı kaybı gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu nedenle, kolorektal cerrahi sonrası sonuçları değerlendiren çalışmalarda bu risk faktörleri dikkate alınır [115].

İmmünonutrisyon, kolon kanseri hastalarında perioperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olabilir. İyi beslenme, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve doku iyileşmesinin desteklenmesine katkıda bulunabilir. Protein, vitaminler, mineraller ve diğer besin öğeleri açısından zengin bir diyetin yanı sıra, immün nutrisyonun bir parçası olarak immün modülatörler, özellikle nükleotidler, glutamin ve omega-3 yağ asitleri gibi bileşenlerin kullanımı da düşünülebilir [24], [74].

Bu noktada, kolon kanseri hastalarının beslenmesi ve immün nutrisyonun rolü, multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bireysel bir durumdur. Kolon kanseri hastalarında bazı risk faktörleri değiştirilemez niteliktedir. Örneğin, yaş ve genetik yatkınlık gibi faktörler değiştirilemezdir. Ancak bazı risk faktörleri perioperatif dönemde optimize edilebilir veya proaktif önlemler alınarak etkileri azaltılabilir.

Örneğin, hastaların eşlik eden hastalıkları varsa, bu hastalıkların kontrol altına alınması ve yönetimi için uygun tedavilerin sağlanması önemlidir. Hipoalbuminemi gibi durumlar da beslenme desteği ile düzeltilebilir. Ameliyat öncesi beslenme ve kilo yönetimi stratejileri kullanılarak, hastalarda toplam vücut ağırlığındaki kaybın azaltılması veya en aza indirilmesi hedeflenebilir.

Ayrıca, immün nutrisyon stratejileri perioperatif dönemde kullanılabilir. Özellikle immün modölatörlerin, nükleotidlerin, glutaminin ve omega-3 yağ asitlerinin kullanımı düşünülebilir. Bu bileşenler, immün fonksiyonu destekleyebilir, inflamasyonu azaltabilir ve doku iyileşmesini hızlandırabilir.

Perioperatif optimizasyon ve proaktif önlemler, hastaların ameliyat sonrası iyileşme sürecini iyileştirebilir, komplikasyon riskini azaltabilir ve morbidite ile mortaliteyi düşürebilir. Bunun için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Cerrahlar, diyetisyenler, beslenme uzmanları ve diğer sağlık uzmanları birlikte çalışarak hastalara uygun ve bireyselleştirilmiş bir plan oluşturabilir ve risk faktörlerini yönetebilirler.

Kolon kanseri hastalarının çoğu, özellikle ileri evre tümöre sahip olanlar, çeşitli semptomlar nedeniyle yüksek beslenme riski taşırlar. İştahsızlık, ishal ve bağırsak tıkanıklığı gibi semptomlar, hastaların yeterli beslenmeyi almasını zorlaştırabilir. Bu durum, malnütrisyonun yaygın olduğu bir duruma yol açabilir ve kolon kanseri hastalarında malnütrisyon prevalansı %45 ila %60 arasında değişebilir.

Malnütrisyon, bağışıklık sistemini zayıflatabilir, yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir ve solunum ile kalp fonksiyonlarını bozabilir. İyi beslenmiş hastalara kıyasla, yetersiz beslenen hastaların postoperatif komplikasyonlar ve mortalite riski daha yüksek olabilir. Bu durum, hastane yatış süresinin uzaması, yaşam kalitesinde azalma ve sağlık maliyetlerinde artış gibi sonuçlara yol açabilir.

Ayrıca, cerrahi stresin tek başına immünsüpresyona neden olabileceği unutulmamalıdır. Cerrahi stres, immün sistemi etkileyerek postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarına, anastomoz sızıntılarına ve metastazlara katkıda bulunabilir.

Bu nedenlerle, kolon kanseri hastalarının beslenmesinin optimize edilmesi ve malnütrisyonun önlenmesi büyük önem taşır. Hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi, yeterli ve dengeli beslenme planlarının oluşturulması, gerektiğinde beslenme desteği sağlanması ve cerrahi öncesi ve sonrası dönemde takip edilmesi önemlidir. Multidisipliner bir yaklaşım ile cerrahlar, diyetisyenler, beslenme uzmanları ve diğer sağlık uzmanları birlikte çalışarak hastaların beslenme ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik stratejiler geliştirebilirler.

Kolon rezeksiyonu yapılan hastalarda anastomoz kaçağı ve cerrahi alan enfeksiyonu gibi enfeksiyonel komplikasyonlar sık görülebilir. Enfeksiyon prevalansı

yaklaşık olarak %25'e kadar çıkabilir ve bu durum cerrahi hastaların yönetiminde hala yüksek bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu enfeksiyonel komplikasyonlar, morbidite, mortalite, hastanede kalış süresi ve tekrar hastaneye yatış süresinde artış gibi olumsuz sonuçlara neden olabilir. Ayrıca, adjuvan kemoterapinin atlanmasına ve uzun vadeli kötü onkolojik sonuçlara yol açarak, hastaların cerrahi sonrası yaşam kalitesini azaltabilir ve kanserin ilerlemesine katkıda bulunabilir [116], [117].

Bu nedenle, elektif kolon cerrahisi geçiren hastalarda perioperatif beslenme yönetiminde değişiklikler yapılması önemlidir. Literatürde yapılan çalışmalar, immün beslenmenin (İN) inflamatuvar yanıtı azaltabildiğini, doku iyileşmesini hızlandırabildiğini ve optimal immün yanıtı sağlayabildiğini göstermektedir. Meta-analizlerde ise immün beslemenin cerrahi sonrası enfeksiyon riskini azaltmada ve hastanede kalış süresini kısaltmada etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu veriler ışığında, immün beslemenin kolon cerrahisi sonrası enfeksiyon riskini azaltmada ve hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

İN uygulama zamanlaması cerrahi onkoloji hastalarında önemli bir konudur ve tartışma konusu olmuştur. Perioperatif ve postoperatif İN'nin cerrahi sonrası enfeksiyon komplikasyonları açısından karşılaştırılması farklı sonuçlar vermiştir. Bu farklılık, İN'nin etkili olabilmesi için belirli bir plazma seviyesine ulaşması gerekliliği gibi iki nedenle ilişkilendirilebilir. Hastaların çoğu cerrahi sonrası enteral beslenmeyi iyi tolere etmeyebilir, bu nedenle istenen besin maddesi konsantrasyonuna ulaşmak mümkün olmayabilir. İkinci neden ise optimal etki için immün sistemin cerrahi öncesinde hazırlanmasının daha önemli olabileceğidir.

Ayrıca, cerrahi sonrası sistemik inflamatuvar yanıtın ardından kompensatuvar antiinflamatuvar yanıtın oluşması da zamanlamada göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıt arasında kesin bir sınır olmadığından, bu durumun dikkate alınması önemlidir. Özellikle omega-3 yağ asitleri gibi antiinflamatuvar etkisi olan ve immün fonksiyonları etkileyebilen immünnütrientlerin cerrahi sonrası kullanılması, postoperatif immünsüpresyonun uzamasına yol açabilir. Bunun aksine, bu tür immünnütrientlerin cerrahi öncesinde uygulanması, hiperinflamatuvar durumun hafiflemesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, İN uygulama zamanlamasının dikkatlice planlanması ve hastanın bireysel durumu, cerrahi prosedürün tipi ve immün yanıtın değerlendirilmesi gerekmektedir.

Multidisipliner bir yaklaşım ile cerrahi ekibin, diyetisyenlerin ve immünoloji uzmanlarının bir araya gelerek hastaların perioperatif beslenme ihtiyaçlarına uygun stratejiler geliştirmesi önemlidir. Hastanın beslenme durumu ve immünolojik durumu göz önünde bulundurularak, uygun İN protokolü oluşturulmalıdır [106].

Gastrointestinal kanserli hastalarda preoperatif İN uygulamasıyla ilgili yapılan çalışmalarda, preoperatif İN verilen grup ile hem ameliyat öncesi hem de sonrası İN verilen gruplar karşılaştırılmıştır. Gianotti ve arkadaşlarının çalışması, preoperatif İN'nin perioperatif dönemde verilen İN kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçları, preoperatif İN'nin avantajlı olduğunu göstermektedir [118].

Öte yandan, postoperatif komplikasyonların sıklığı ve yaşam kalitesi üzerindeki etkiler göz önüne alındığında, birçok çalışma preoperatif dönemden itibaren hasta hazırlığına odaklanmaktadır. Preoperatif dönemde İN'nin yanı sıra diğer önlemler de alınarak hastaların beslenme durumu ve immün fonksiyonları optimize edilmeye çalışılır. Bu multidisipliner yaklaşım, cerrahi sonrası komplikasyonların azaltılmasına ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yardımcı olabilir.

Ancak, cerrahi öncesi İN 'nin standart beslenmeye göre önemli bir avantaj sağlamadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Her hasta grubunun özellikleri, cerrahi prosedürün tipi ve hastaların toleransı gibi faktörler, sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle, İN 'nin etkilerini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [119].

#### **2.2.4. Clavien-Dindo Sınıflaması**

Clavien-Dindo sınıflandırması, 650 kolesistektomide doğrulandığı şekliyle “T92 skoru” adı altında ilk kez tanıtıldığı 1992 yılında ortaya çıkmıştır (Clavien ve ark.,1992). Bu yeni skora sistemi, aynı kurum içinde farklı zaman dilimlerinde sonuçları karşılaştırabilme, farklı kurumları karşılaştırabilme, cerrahi ve konservatif tedavileri karşılaştırabilme ve operasyonları ve ilişkili komplikasyonları standart bir şekilde belgeleyebilme ve dolayısıyla meta analizleri kolaylaştırabilme avantajları sunuyordu. Ek olarak, prognostik skorlar böylece uygulanabilir. Ayrıca 144 cerrah arasında yapılan ve doktorların yaşı veya deneyimi ne olursa olsun komplikasyon derecelerini sınıflandırmanın gerçekten kolay olduğunu gösteren bir anketi de

içeriyordu. Anket katılımcılarının %90'ından fazlası bu skorun klinik rutine dahil edilmesi lehinde oy kullandı [120].

Tablo 5 Clavien Dindo Sınıflaması

| Seviye   | Tanım                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GRADE 1  | Farmakolojik tedavi veya cerrahi, endoskopik ve radyolojik müdahalelere ihtiyaç duymadan normal postoperatif seyirden herhangi bir sapma<br>İzin verilen terapötik rejimler şunlardır: antiemetikler, antipiretikler, analjetikler, diüretikler, elektrolitler ve fizyoterapi gibi ilaçlar. Bu sınıf aynı zamanda yatak başında açılan yara enfeksiyonlarını da içerir. |
| GRADE 2  | Evre I komplikasyonlar için izin verilenler dışındaki ilaçlarla farmakolojik tedavi gerektiren Kan transfüzyonları ve total parenteral beslenme de dahildir                                                                                                                                                                                                             |
| GRADE 3  | Cerrahi, endoskopik veya radyolojik müdahale gerektiren                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| GRADE 3A | Genel anestezi altında olmayan müdahale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| GRADE 3B | Genel anestezi altında müdahale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| GRADE 4  | Yoğun bakım/YBÜ yönetimi gerektiren yaşamı tehdit eden komplikasyon (MSS komplikasyonları dahil)*                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| GRADE 4A | Tek organ disfonksiyonu (diyaliz dahil)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| GRADE 4B | çoklu organ disfonksiyonu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| GRADE 5  | Hastanın ölümü                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

#### -ARAŞTIRMA YERİ, ZAMANI VE ÖRNEKLEM SEÇİMİ

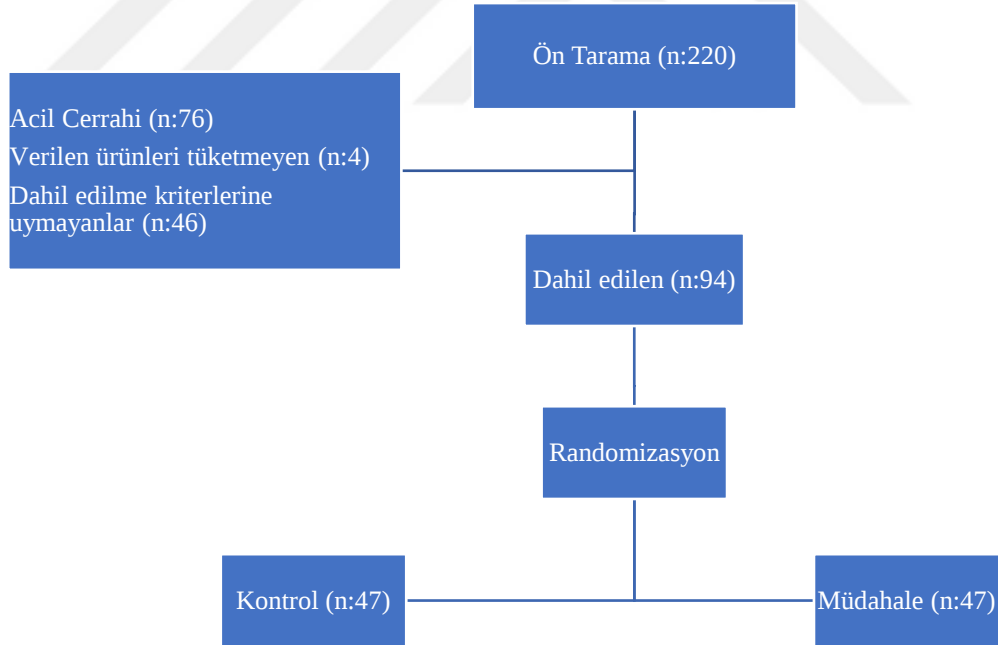
Bu araştırma prospektif randomize kontrollü bir müdahale çalışması olarak planlanıp yürütülmüştür. Bu amaçla, 01/2021-12/2022 yılları arasında, Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği 'ne başvuran kolon veya rektum kanseri tanısı almış operasyon planlanan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan tüm hastalar araştırma kapsamına alınmıştır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'ndan onay alınmıştır (Etik Kurul Onay tarihi ve karar no: 20/01/2021 2/IX). Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan gerekli izinler alınmıştır. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi klinik uygulamaları kurallarına uyuldu. Hastalara araştırmanın içeriğini ve amacını anlatan Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu açıklanarak anlatıldı ve araştırmaya katılmayı kabul edenlere imzalatılmıştır.

#### -ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Örneklem büyüklüğü hesaplamak için, genel komplikasyon oranlarını %25 olduğunu varsaydık. 0,9'luk bir gücü benimseyen, iki taraflı 0,05'lik bir tip I hatası,% 20'lik beklenen bir bırakma oranı göz önüne alındığında, gerekli örnek boyutu 110 olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler Jamovi v2.3.23 programı ile yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tüm grup ve alt gruplar için sunuldu. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Normallik varsayımının sağlandığı durumlarda bağımsız iki örneklem t testi, sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare ve Fisher exact testleri kullanıldı. Randomizasyon Randomizer programıyla yapıldı.

Bu araştırmada Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğine opere olmak için başvuran çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan 47 hasta müdahale ve 47 hasta kontrol grubunda olmak üzere 94 hastanın verileri toplandı ve değerlendirildi.



## ARAŞTIRMA GENEL PLANI



## **VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ**

### **DEMOGRAFİK VE GENEL ÖZELLİKLER**

Anket formunda bireylerin temel demografik ve genel özellikleri (iletişim bilgileri, tarih, ek hastalıkları, boy, kilo, vücut kitle indeksi), tümör lokasyonu, neoadjuvan tedavi alıp almadığı, biyokimyasal parametreler, operasyon bilgileri, hastanede kalış süresi, 30 günlük takip verileri bulunmaktadır.

### **BİYOKİMYASAL PARAMETRELER**

Albumin, prealbumin, C reaktif proteini operasyondan 5-7 gün önce, operasyon gününde ve taburculuk gününde alınarak kaydedilmiştir. Bireylerin biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde referans değerler baz alınmıştır.

## BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların beslenme durumu ilk başvurularında NRS-2002 ye göre 3 ve daha üzeri puan alan kolon veya rektum kanseri olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

## ENERJİ İHTİYACININ HESAPLANMASI VE BESLENME PROTOKOLÜ

Yüksek protein verilen grupta 30 kcal/kg/gün enerji ve 1,8 gr/kg/gün protein içerecek şekilde günde 3 tane Fortimel Compact Fibre ® (Nutricia, Zoetermeer, Hollanda) ve beslenme diyet listesi; immunonütrisyon ürünü 30 kcal/kg/gün enerji ve 1,8 gr/kg/gün protein içerek şekilde günde 3 tane Oral Impact RTD ® (Nestlé, Vevey, İsviçre) ve beslenme diyet listesini 5-7 gün boyunca düzenli olarak verildi.

Tablo 6 Nutrisyon Ürün İçerikleri

|              | Oral Impact RTD<br>(237 ml) | Fortimel Compact Fibre<br>(125 ml) |
|--------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Enerji       | 341 kcal                    | 300 kcal                           |
| Protein      | 18 g                        | 11,9 g                             |
| Arjinin      | 4,4 g                       | -                                  |
| RNA          | 0,43 g                      | -                                  |
| Omega-3      | 1,4 g                       | -                                  |
| Lif          | 3,3 g                       | 4,5 g                              |
| Yağ          | 9,2 g                       | 13 g                               |
| Karbonhidrat | 44,8 g                      | 31,50 g                            |

## VERİLERİN İSTATİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatistiksel analizler Jamovi v2.3.23 programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, medyan, IQR, minimum ve maksimum tüm

grup ve alt gruplar için sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelenmiştir. Normallik varsayımının sağlandığı durumlarda bağımsız iki örneklem t testi ve sağlanmadığı durumda Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Bold işaretlenmiş olan p-değerleri anlamlı farklılıkların ( $p<0.05$ ) tespit edildiği durumları göstermektedir. Kategorik verilerin analizinde  $\chi^2$  ve Fisher exact testleri kullanılmıştır.

#### 4-BULGULAR

Çalışmada toplam 94 hastanın verisi değerlendirildi. Hastaların %71'i erkek, %29'unu kadın hastalardan oluşmaktaydı. İmmüno nutrisyon grubunda 34 (%72) erkek ve 13(%28) kadın, yüksek protein grubunda 33 (%70) erkek ve 14 (%30) kadın hastanın verileri incelendi.

Tablo 7 Demografik Veriler

|            | İmmünonutrisyon Grubu |     | Yüksek Protein Grubu |     |        |        |
|------------|-----------------------|-----|----------------------|-----|--------|--------|
|            |                       |     |                      |     |        | P      |
| Yaş*(x±SS) | 69,77±8.89            |     | 62.96±9.16           |     | -3,66  | <0,001 |
| Cinsiyet** |                       |     |                      |     |        |        |
| Kadın      | 13                    | %27 | 14                   | %30 |        |        |
| Erkek      | 34                    | %73 | 33                   | %70 |        |        |
| Boy*       | 167.96±8.23           |     | 169.21±8.04          |     | 0.748  | 0.456  |
| Kilo***    | 68.81±10.91           |     | 70.0851±12.71        |     | 1077   | 0.838  |
| BMI*       | 24.45 ±3.43           |     | 24.36±3.5            |     | -0.127 | 0.9    |

\* t: Bağımsız iki örneklem t-testi, \*\* $\chi^2$ : Ki-kare exact test; \*\*\* Mann-Whitney U

Test sonuçlarına göre grup ortalamaları yaş açısından fark göstermektedir. Yüksek preotein grubunun yaş ortalaması 62,95  $\pm$  9,15 yıl, immünonütrisyon grubunun yaş ortalaması 69,75  $\pm$  8,89 yıldır. Yüksek protein grubunun boy ortalaması 169,21  $\pm$  8,03 cm, immünonütrisyon grubunun boy ortalaması 167,95  $\pm$  8,23 cm'dir. Yüksek protein grubunun kilo ortalaması 70,08  $\pm$  12,70 kg, immünonütrisyon grubunun kilo ortalaması 68,80  $\pm$  10,9 kg'dır. Yüksek protein grubunun VKİ

ortalaması  $24,35 \pm 3,49 \text{ kg/m}^2$ , immünonutrisyon grubunun VKİ ortalaması  $24,45 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$  'dir.

Tablo 8

|              | İmmünonutrisyon Grubu | Yüksek Protein Grubu |  |       |
|--------------|-----------------------|----------------------|--|-------|
|              |                       |                      |  | p     |
| ASA*         |                       |                      |  | 0.485 |
| ASA-1        | 1                     | 1                    |  |       |
| ASA-2        | 32                    | 37                   |  |       |
| ASA-3        | 14                    | 9                    |  |       |
| Komorbidite* |                       |                      |  | 0.036 |
| Yok          | 12                    | 25                   |  |       |
| 1 Adet       | 23                    | 13                   |  |       |
| 2 Adet       | 11                    | 9                    |  |       |
| 3 Adet       | 1                     | 0                    |  |       |
| Neoadjuvan*  |                       |                      |  | 0.679 |
| Var          | 20                    | 23                   |  |       |
| Yok          | 27                    | 24                   |  |       |

\* $\chi^2$ : Ki-kare exact test

Neoadjuvan tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Hastaların % 45 'i neoadjuvant tedavi görmüş olup bunların, 23 (%49) 'ü yüksek protein grubunda, 20 (%42) 'si immünonütisyon grubunda yer almaktadır.

KOMPLİKASYON, HASTANEDE KALIŞ ve HASTANEYE TEKRAR BAŞVURU

Tablo 9 Komplikasyonlar

|                          | İmmünonutrisyon Grubu | Yüksek Protein Grubu |  |       |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|--|-------|
|                          | n:47                  | n:47                 |  | p     |
| Yara Yeri Enfeksiyonu    |                       |                      |  | 0.294 |
| VAR                      | 7                     | 11                   |  |       |
| YOK                      | 40                    | 36                   |  |       |
| Solunum Yolu Enfeksiyonu |                       |                      |  |       |
| Var                      | 1                     | 2                    |  |       |
| Yok                      | 46                    | 45                   |  |       |
| İleus                    |                       |                      |  |       |
| Var                      | 11                    | 9                    |  |       |
| Yok                      | 1                     | 0                    |  |       |
| Bulantı                  |                       |                      |  | 0.679 |
| Var                      | 20                    | 23                   |  |       |
| Yok                      | 27                    | 24                   |  |       |
| Kusma                    |                       |                      |  |       |
| Var                      | 4                     | 3                    |  |       |
| Yok                      | 43                    | 44                   |  |       |
| Dolgunluk Hissi          |                       |                      |  | 0.116 |
| Var                      | 12                    | 6                    |  |       |
| Yok                      | 35                    | 41                   |  |       |
| Anastomoz Kaçağı         |                       |                      |  | 0.646 |
| Var                      | 2                     | 3                    |  |       |
| Yok                      | 45                    | 44                   |  |       |

\* $\chi^2$ : Ki-kare exact test

Her iki grup arasında yara yeri enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yüksek protein alanlarda %23 immünonütrisyon alanlarda %14 oranında görülmüştür. Solunum yolu enfeksiyonu, ileus ve kusma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Her iki grupta bulantı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yüksek protein alan grupta %25, immünonütrisyon alan grupta %17 oranında olduğu görülmüştür.

Her iki grupta dolgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yüksek protein alan grupta %12, immunonütrisyon alan grupta %25 oranında olduğu görülmüştür.

Tablo 10

|                          | İmmünonutrisyon Grubu | Yüksek Protein Grubu |  |       |
|--------------------------|-----------------------|----------------------|--|-------|
|                          | n:47                  | n:47                 |  | p     |
| Clavien-Dindo Skoru*     |                       |                      |  | 0.248 |
| Sıfır                    | 26                    | 28                   |  |       |
| Bir                      | 15                    | 12                   |  |       |
| İki                      | 2                     | 3                    |  |       |
| Üç                       | 3                     | 0                    |  |       |
| Dört                     | 1                     | 4                    |  |       |
| Hastaneye Tekrar Başvuru |                       |                      |  | 0.271 |
| Var                      | 6                     | 10                   |  |       |
| Yok                      | 41                    | 37                   |  |       |
| Hastanede Kalış Süresi** | 8.63±2.36             | 8.95±6.1466          |  | 0.067 |

\* $\chi^2$  2: Ki-kare exact test;\*\*Mann-Whitney U testi

Her iki grupta clavien dindo skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Her iki grupta hastaneye tekrar başvuru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yüksek protein alan grupta %21, immunonütrisyon alan grupta %12 oranında olduğu görülmüştür

Her iki grupta hastanede kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Yüksek protein alan grubun hastanede kalış ortalaması 8,95±7 gün, immunonütrisyon alan grubun hastanede kalış ortalaması 8,63±8 gün olarak bulunmuştur.

Tablo 11

| PROSEDÜR                   | YÜKSEK PROTEİN | İMMUNONÜTRİSYON |
|----------------------------|----------------|-----------------|
| AÇIK                       | 13             | 6               |
| LAPAROSKOPİK               | 45             | 40              |
| LAPAROSKOPİDEN AÇIĞA GEÇİŞ | 8              | 1               |
| Operasyon Süresi(dk)       | 202.44±48.63   | 211.91±67.87    |

Preoperatif alınan hemoglobin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 6,5 gr/dL ile 16,2 gr/dL arasında değişen ortalama  $12.4 \pm 2,16$  gr/dL idi. İmmunonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 8,4 gr/dL ile 15,7 gr/dL arasında değişen ortalama  $12.2 \pm 1,95$  gr/dL idi.

Peroperatif alınan hemoglobin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 8,5 gr/dL ile 16 gr/dL arasında değişen ortalama  $13.1 \pm 1,9$  gr/dL idi. İmmunonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 7,9 gr/dL ile 16,1 gr/dL arasında değişen ortalama  $12.4 \pm 1,76$  gr/dL idi.

Postoperatif taburculuk öncesi alınan hemoglobin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 8,1 gr/dL ile 13,9 gr/dL arasında değişen ortalama  $11 \pm 1,62$  gr/dL idi. İmmunonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 7,9 gr/dL ile 16,1 gr/dL arasında değişen ortalama  $11 \pm 1,32$  gr/dL idi.

Yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastaların preoperatif alınan hemoglobin değerinin peroperatif prealbumin değerine göre değişimi ortalama  $0.4702 \pm 0,96$  gr/dL iken immunonutrisyon destek tedavisi alanlarda  $0.1253 \pm 1,08$  gr/dL dir.

Preoperatif alınan albumin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 33 gr/L ile 54,7 gr/L arasında değişen ortalama  $41 \pm 3,69$  gr/L idi. İmmunonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 25 gr/L ile 49 gr/L arasında değişen ortalama  $40.5 \pm 5,02$  gr/L idi.

Peroperatif alınan albumin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 19,5 gr/L ile 47,2 gr/L arasında değişen ortalama  $41.2 \pm 4,76$  gr/L idi.

İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 32 gr/L ile 47,2 gr/L arasında değişen ortalama  $40.9 \pm 4,8$  gr/L idi.

Postoperatif taburculuk öncesi alınan albumin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 26 gr/L ile 41,4 gr/L arasında değişen ortalama  $32.3 \pm 4,03$  gr/L idi. İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 21 gr/L ile 44,1 gr/L arasında değişen ortalama  $33 \pm 5,15$  gr/L idi.

Yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastaların preoperatif alınan albumin değerinin peroperatif prealbumin değerine göre değişimi ortalama  $0.0164 \pm 0,06$  iken immünonutrisyon destek tedavisi alanlarda  $0.0102 \pm 0,074$  gr/L tür.

Preoperatif alınan prealbumin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 0,03 gr/L ile 0,28 gr/L arasında değişen ortalama  $0.11 \pm 0,06$  gr/L idi. İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 0,03 gr/L ile 0,24 gr/L arasında değişen ortalama  $0.13 \pm 0,05$  gr/L idi.

Pereoperatif alınan prealbumin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 0,04 gr/L ile 0,27 gr/L arasında değişen ortalama  $0.1 \pm 0,04$  gr/L idi. İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 0,03 gr/L ile 0,32 gr/L arasında değişen ortalama  $0.1 \pm 0,05$  gr/L idi.

Postoperatif taburculuk öncesi alınan prealbumin değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 0,02 gr/L ile 0,23 gr/L arasında değişen ortalama  $0.1 \pm 0,06$  gr/L idi. İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 0,02 gr/L ile 0,27 gr/L arasında değişen ortalama  $0.09 \pm 0,05$  gr/L idi.

Yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastaların preoperatif alınan prealbumin değerinin peroperatif prealbumin değerine göre değişimi ortalama  $0.0164 \pm 0,06$  gr/L iken immünonutrisyon destek tedavisi alanlarda  $0.0102 \pm 0,074$  gr/L tür.

Preoperatif alınan CRP değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 0,6 mg/L ile 33,4 mg/L arasında değişen ortalama  $5.48 \pm 7,05$  mg/L idi. İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 0,6 mg/L ile 76,34 mg/L arasında değişen ortalama  $5.96 \pm 15,59$  mg/L idi.

Peroperatif alınan CRP değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 0,4 mg/L ile 56,87 mg/L arasında değişen ortalama  $4.76 \pm 10,81$  mg/L idi.

İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 1,12 mg/L ile 98, 09 mg/L arasında değişen ortalama  $4.85 \pm 20,28$  mg/L' idi.

Postoperatif taburculuk öncesi alınan CRP değeri yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastalarda 1,39 mg/L ile 154 mg/L arasında değişen ortalama  $43.36 \pm 38,9$  mg/L' idi. İmmünonutrisyon destek tedavisi alan hastalarda 8,79 mg/L ile 154 mg/L arasında değişen ortalama  $24.27 \pm 33,33$  mg/L' idi.

Yüksek protein nutrisyonel destek tedavisi alan hastaların preoperatif alınan hemoglobin değerinin peroperatif prealbumin değerine göre değişimi ortalama  $0.4402 \pm 8,25$  iken immünonütrisyon destek tedavisi alanlarda  $1.06 \pm 10,83$  tür.

94 hastanın cerrahi prosedür olarak 85 (%91) laparoskopik, 8 (%8) açık cerrahi 1 (%1) laparoskopik cerrahiden açık cerrahiye dönüldü.

Operasyonda anastomozlar 74 (%79) stapler 4 (% 4) elle anastomoz yapıldı. 16 (%17) hastada anastomoz yapılmadı. Operasyon süresi 90 ile 420 dk arasında değişen ortalama  $207,18 \pm 58,91$  dk idi. Operasyonlarda ortalama kan kaybı  $135 \pm 86$  cc idi.

Tablo 12

| TNM EVRELEMESİ | YÜKSEK PROTEİN | İMMUNONÜTRİSYON |    |
|----------------|----------------|-----------------|----|
| in situ        | 1              | 0               | M0 |
| T1             | 5              | 3               |    |
| T2             | 10             | 6               |    |
| T3             | 25             | 28              |    |
| T4             | 3              | 3               |    |
| TAM YANIT      | 3              | 7               |    |
| N0             | 30             | 28              |    |
| N1             | 9              | 9               |    |

|           |   |   |  |
|-----------|---|---|--|
| N2        | 5 | 3 |  |
| TAM YANIT | 3 | 7 |  |

Her iki grupta da TNM evrelemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

## 5-TARTIŞMA

Kanser hastalarında kaşeksi ve malnütrisyon, cerrahi gerektiren olgularda postoperatif morbidite ve mortalite artışının başlıca nedenlerinden biridir. Beslenme yetersizliği, özellikle enfeksiyöz komplikasyonlar ve anastomoz kaçağı riskiyle ilişkilidir ve birçok araştırma tarafından desteklenmektedir [121]. Bu nedenle, postoperatif iyileşme sürecinde beslenme desteği önemli bir odak noktası haline gelmiştir [74].

Standart beslenme desteği, hastaların beslenme durumunu düzeltme ve nitrojen dengesini sağlama konusunda etkili olabilir, ancak bağışıklık fonksiyonunu iyileştirmede sınırlı katkısı vardır. Cerrahi işlemin kendisi de immünsüpresyona neden olabilir ve komplikasyon riskini artırabilir. Bu nedenle, kolon kanseri hastalarında immün beslenme kullanımı önemli bir konu haline gelmiştir. Her yıl, cerrahi hastalarda immün beslenmenin postoperatif komplikasyonları azaltabileceğini ve hastanede kalış süresini kısaltabileceğini savunan birçok çalışma yayınlanmaktadır [118].

Ancak son on yılda gerçekleşen tüm ilerlemelere rağmen enfeksiyöz komplikasyonlar, bağırsak cerrahisini takiben hala yüksek oranda görülmektedir (%14-27) [122]. Anastomoz kaçağı, kolon kanseri cerrahisi sonrası onkolojik sonuçları tehlikeye sokabilen en önemli enfeksiyöz komplikasyonlardan biridir. Yapılan bazı çalışmalarda, beslenme açısından yüksek riskli hastalarda iki kat daha fazla anastomoz kaçağı riski olduğu belirlenmiştir [121].

Bu veriler ışığında, kanser hastalarında perioperatif immün beslenmenin önemi vurgulanmaktadır. İmmün beslenme, hastaların beslenme durumunu iyileştirmenin yanı sıra bağışıklık sistemini desteklemeye yönelik özel beslenme stratejilerini içerir. Bu, enfeksiyon riskini azaltabilir, cerrahi sonrası komplikasyonları sınırlayabilir ve hastanede kalış süresini kısaltabilir. Ancak, her hasta için uygun olan beslenme stratejisinin belirlenmesi ve daha fazla araştırmanın yapılması önemlidir.

Preoperatif standart beslenme desteği, yetersiz beslenmiş hastalarda birçok çalışmada kanıtlanmış faydalara sahiptir. Ancak, bu faydaların özellikle elektif kolon cerrahisi geçiren malignite hastalarında, hatta beslenme desteğine ihtiyacı olmayan hastalarda bile immün sistem destekleyici ürünlerin kullanımıyla daha da artabileceği gözlenmektedir. İmmün beslenme, bağışıklık sistemini desteklemeye yönelik özel beslenme stratejilerini içerir.

İmmün beslenme yaklaşımı, cerrahi hastaların postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarını azaltma potansiyeline sahiptir. İmmünsüpresyonun etkilerini minimize etmek, immün yanıtı güçlendirmek ve enfeksiyon riskini azaltmak için anti-enflamatuar ve immün fonksiyonları destekleyen besin öğeleri içeren beslenme stratejileri kullanılır. Bu tarz beslenme stratejileri, immün sistemi güçlendirerek postoperatif enfeksiyonların önlenmesine ve iyileşme sürecinin hızlanmasına yardımcı olabilir.

Çeşitli çalışmalar, immün beslenmenin cerrahi hastalarında postoperatif enfeksiyon komplikasyonlarını azaltabileceğini göstermiştir. İmmün beslenme protokolleri, özellikle immün sistemi güçlendiren besin öğelerini içeren takviyelerin preoperatif ve postoperatif dönemde kullanımıyla enfeksiyon oranlarında düşüş sağlanmıştır [123].

Ancak, immün beslenmenin etkinliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve her hastaya uygun olan beslenme stratejisinin belirlenmesi önemlidir. İmmün beslenme protokollerinin uygulanmasında, hastanın genel sağlık durumu, beslenme durumu, immün fonksiyonu ve cerrahi prosedürün türü gibi faktörler dikkate alınmalıdır.

Moya ve arkadaşlarının çalışmasında perioperatif immün beslenme kullanımının postoperatif yara enfeksiyonunda azalmaya neden olduğu tespit edilmiş, ancak diğer enfeksiyöz komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır

[124]. Ayrıca, hastanede kalış süresi açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Sizin çalışmanızda ise immün beslenme grubunda hastanede kalış süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa bulunurken diğer komplikasyonlar açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.

Klek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise major abdominal cerrahi geçiren hastalarda immünmodülatör enteral diyetlerin standart oligopeptit diyetlere göre bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir [74]. Bu sonuçlar çalışmanızın sonuçlarıyla paralel görünmektedir.

Postoperatif enfeksiyonlar, özellikle kolorektal cerrahi sonrasında hala büyük bir endişe kaynağıdır. Uygun perioperatif beslenme desteği, bağışıklık fonksiyonunu iyileştirerek postoperatif komplikasyonları azaltabilir. Waitzberg ve arkadaşlarının çalışmalarında immün beslenme kullanımının postoperatif komplikasyonları, hastanede kalış süresini ve hastane maliyetlerini azalttığı belirtilmiştir [125].

Sonuç olarak, immün beslenme konusunda farklı çalışmaların farklı sonuçlar ortaya koyduğunu söyleyebiliriz. Hastaların genel sağlık durumu, cerrahi prosedürün türü ve diğer bireysel faktörler göz önünde bulundurularak, immün beslenme stratejilerinin uygulanması gerekmektedir. Daha fazla araştırma yapılması ve geniş katılımlı çalışmaların gerçekleştirilmesi, immün beslenmenin etkinliği ve optimal kullanımı konusunda daha net sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır. Çalışmanızda hastane maliyetleri ve immün beslenmenin hasta başına etkisi gibi konuların ele alınmamış olması önemli bir kısıtlılık olarak belirtilmiştir. Ayrıca, hastanede kalış süresi konusunda paralellik gösterirken, diğer komplikasyonlar açısından immün beslenmenin etkisinin bulunmadığı görülmüştür.

Lobo ve arkadaşlarının çalışmasında majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda enteral immün beslenme desteğinin standart enteral beslenmeye göre herhangi bir avantaj sağlamadığı belirtilirken [106], Şenkal ve arkadaşları tam aksine postoperatif komplikasyonlarda önemli bir azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir [126]. Bu çelişkili sonuçlar meta-analizlere de yansımıştır. Jing Xu ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda immün beslenme kullanımının postoperatif sonuçları iyileştirdiği bulunmuştur [127]. Hegazi ve arkadaşlarının yakın zamandaki meta-analizinde ise majör onkolojik cerrahi geçiren

hastalarda perioperatif immün beslenme desteğinin enfeksiyöz komplikasyon oranını düşürdüğü gözlemlenmiştir [128].

Ancak, randomize kontrollü çalışmaların potansiyel çıkar çatışmaları ve küçük örneklem büyüklüğü gibi nedenlerle eleştirildiği ve preoperatif immün beslenmenin yararlılığının hala tartışmalı olduğu belirtilmiştir [129]. Ayrıca, endüstri tarafından finanse edilen araştırmalarda immün beslenmenin olumlu etkilerinin bildirilirken [88], [108], endüstri tarafından finanse edilmeyen büyük örneklem büyüklüğüne sahip bir çalışmada preoperatif immün beslenmenin açık bir avantajını göstermediği ifade edilmiştir [130].

Genel olarak, çalışmanız meta-analiz sonuçlarını desteklememektedir ve immün beslenmenin diğer sonuçlar üzerinde etkisinin bulunmadığı görülmektedir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması ve geniş örneklemle randomize kontrollü çalışmaların gerçekleştirilmesi önemlidir.

Çalışmanızda İN alan ve yüksek protein alan hastaların demografik, cerrahi ve biyokimyasal özellikleri arasında önemli bir farklılık olmadığı bulunmuştur

İN alan grup ile yüksek protein alan grup arasında preoperatif, peroperatif ve post operatif taburculukta albumin, prealbumin, hemogloblin ve crp değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İN alan grupta, preoperatif, peroperatif ve postoperatif taburculukta alınan albumin, prealbumin ve crp değişim değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

İN alan ve İN almayan hastaların kolektomi tarafına göre biyokimyasal ve nutrisyonel durumları karşılaştırıldığında, sağ ve sol kolektomi grupları arasında preoperatif ve postoperatif dönemde istatistiksel olarak önemli farklılık bulunmadığı belirtilmiştir. İN almayan hastalarda ise preoperatif ve postoperatif durumlarına göre yapılan karşılaştırmalarda, hem sağ hem de sol kolektomi gruplarında kilo, kol çevresi, prealbumin ve albüminde azalmanın önemli olduğu, BMI'deki azalmanın ise sol kolektomisi olanlarda anlamlı olduğu gözlemlenmiştir.

Bu bulgular, İN alan hastaların biyokimyasal ve nutrisyonel durumlarının daha iyi olduğunu ve İN kullanımının potansiyel olarak olumlu etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, çalışmanın sınırlılıklarını ve diğer faktörleri dikkate almak önemlidir.

Çalışmanızda, tüm hastaları kapsayan bir analizde, İN alan ve yüksek protein alan hastalar arasında komplikasyonlar, hastane yatış süresi, hastane mortalitesi açısından bir farklılık bulunmadığı belirtilmiştir.

Hastane kalış süresini etkileyen muhtemel faktörler arasında cerrahlar arasında standart postoperatif bakım kriterlerinin farklı olması, bazı cerrahların ERAS protokolüne uyarken diğerlerinin geleneksel protokollerle devam etmesi gibi etkenler sayılabilir. Bu farklı yaklaşımlar hastane kalış sürelerindeki farklılıklara neden olabilir.

Bu sonuçlar, İN kullanımının postoperatif sonuçlar üzerinde genel olarak etkili olmadığını göstermektedir. Ancak hastane kalış süresindeki farklılıkların diğer faktörlerden kaynaklanabileceği ve cerrahların uygulamalarının sonuçları etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Çalışmanızın kısıtlılıkları doğru bir şekilde belirtilmiştir. Bu faktörler çalışmanızın sonuçlarını etkileyebilecek potansiyel faktörlerdir.

## **6-SONUÇ VE ÖNERİLER**

Bu çalışmada elde edilen verilerin sonuçlarına dayanarak preoperatif immün beslenme (İN) kullanımının postoperatif komplikasyonlar, biyokimyasal belirteçler üzerinde olumlu etki bakımından yüksek proteinli beslenmeye göre anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Bu durumda, klinik uygulamada immün beslenmenin daha iyi anlaşılması için spesifik zamanlamaları içeren daha güvenilir çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

Daha fazla kaliteli veri elde edilene kadar, tüm cerrahi hastaların rutin olarak diyetlerine immün beslenme eklenmemesi düşünülmelidir. Ancak, malnütrisyonlu cerrahi hastalar veya enfeksiyöz komplikasyon riski yüksek olan ve normal gastrointestinal fonksiyonun normale dönmesi için uzun süre gereken, majör cerrahi geçiren sağlıklı bireylerin immün beslenme desteği alması uygun olabilir.

Bu ifadeler, mevcut verilerin gözden geçirilerek yapılan bir değerlendirmeye dayanmaktadır. Yeni çalışmalar ve daha fazla kanıtın elde edilmesiyle, immün beslenmenin cerrahi hastalar üzerindeki etkisi hakkında daha kesin bir sonuca varılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, ve Bray F, *The Cancer Atlas. Third Ed.* Atlanta: American Cancer Society, 2019.
- [2] S. Ros ve A. Schulze, "Balancing glycolytic flux: the role of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatases in cancer metabolism", *Cancer Metab*, c. 1, sy 1, s. 8, Ara. 2013, doi: 10.1186/2049-3002-1-8.
- [3] W. H. Koppenol, P. L. Bounds, ve C. V. Dang, "Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism", *Nat Rev Cancer*, c. 11, sy 5, ss. 325-337, May. 2011, doi: 10.1038/nrc3038.
- [4] O. Warburg, "On the Origin of Cancer Cells", *Science (1979)*, c. 123, sy 3191, ss. 309-314, Şub. 1956, doi: 10.1126/science.123.3191.309.
- [5] R. J. DeBerardinis ve N. S. Chandel, "We need to talk about the Warburg effect", *Nat Metab*, c. 2, sy 2, ss. 127-129, Şub. 2020, doi: 10.1038/s42255-020-0172-2.
- [6] K. Vasan, M. Werner, ve N. S. Chandel, "Mitochondrial Metabolism as a Target for Cancer Therapy", *Cell Metab*, c. 32, sy 3, ss. 341-352, Eyl. 2020, doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.019.
- [7] I. Martínez-Reyes vd., "Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth", *Nature*, c. 585, sy 7824, ss. 288-292, Eyl. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2475-6.
- [8] K. E. R. Hollinshead vd., "Respiratory Supercomplexes Promote Mitochondrial Efficiency and Growth in Severely Hypoxic Pancreatic Cancer", *Cell Rep*, c. 33, sy 1, s. 108231, Eki. 2020, doi: 10.1016/j.celrep.2020.108231.
- [9] N. A. Bonekamp vd., "Small-molecule inhibitors of human mitochondrial DNA transcription", *Nature*, c. 588, sy 7839, ss. 712-716, Ara. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-03048-z.
- [10] A. S. Krall vd., "Asparagine couples mitochondrial respiration to ATF4 activity and tumor growth", *Cell Metab*, c. 33, sy 5, ss. 1013-1026.e6, May. 2021, doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.001.
- [11] S. Cardaci vd., "Pyruvate carboxylation enables growth of SDH-deficient cells by supporting aspartate biosynthesis", *Nat Cell Biol*, c. 17, sy 10, ss. 1317-1326, Eki. 2015, doi: 10.1038/ncb3233.
- [12] M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, ve C. B. Thompson, "Understanding the Warburg Effect: The Metabolic Requirements of Cell Proliferation", *Science (1979)*, c. 324, sy 5930, ss. 1029-1033, May. 2009, doi: 10.1126/science.1160809.
- [13] M. G. Vander Heiden ve R. J. DeBerardinis, "Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology", *Cell*, c. 168, sy 4, ss. 657-669, Şub. 2017, doi: 10.1016/j.cell.2016.12.039.

- [14] J. M. Ghergurovich *vd.*, "Local production of lactate, ribose phosphate, and amino acids by human triple-negative breast cancer", *Med*, c. 2, sy 6, ss. 736-754.e6, Haz. 2021, doi: 10.1016/j.medj.2021.03.009.
- [15] J. Arends *vd.*, "ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition", *Clinical Nutrition*, c. 36, sy 5, ss. 1187-1196, Eki. 2017, doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.017.
- [16] H. Lochs *vd.*, "Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics", *Clinical Nutrition*, c. 25, sy 2, ss. 180-186, Nis. 2006, doi: 10.1016/j.clnu.2006.02.007.
- [17] P. Ravasco, "Nutrition in Cancer Patients", *J Clin Med*, c. 8, sy 8, s. 1211, Ağu. 2019, doi: 10.3390/jcm8081211.
- [18] J. Arends *vd.*, "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology", *Clinical Nutrition*, c. 25, sy 2, ss. 245-259, Nis. 2006, doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
- [19] J.-C. Preiser ve S. M. Schneider, "ESPEN disease-specific guideline framework", *Clinical Nutrition*, c. 30, sy 5, ss. 549-552, Eki. 2011, doi: 10.1016/j.clnu.2011.07.006.
- [20] H. J. N. Andreyev, A. R. Norman, J. Oates, ve D. Cunningham, "Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?", *Eur J Cancer*, c. 34, sy 4, ss. 503-509, Mar. 1998, doi: 10.1016/S0959-8049(97)10090-9.
- [21] M. Pressoir *vd.*, "Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres", *Br J Cancer*, c. 102, sy 6, ss. 966-971, Mar. 2010, doi: 10.1038/sj.bjc.6605578.
- [22] V. Baracos ve S. M. R. Kazemi-Bajestani, "Clinical outcomes related to muscle mass in humans with cancer and catabolic illnesses", *Int J Biochem Cell Biol*, c. 45, sy 10, ss. 2302-2308, Eki. 2013, doi: 10.1016/j.biocel.2013.06.016.
- [23] L. Martin *vd.*, "Cancer Cachexia in the Age of Obesity: Skeletal Muscle Depletion Is a Powerful Prognostic Factor, Independent of Body Mass Index", *Journal of Clinical Oncology*, c. 31, sy 12, ss. 1539-1547, Nis. 2013, doi: 10.1200/JCO.2012.45.2722.
- [24] L. Barker, B. Gout, ve T. Crowe, "Hospital Malnutrition: Prevalence, Identification and Impact on Patients and the Healthcare System", *Int J Environ Res Public Health*, c. 8, sy 2, ss. 514-527, Şub. 2011, doi: 10.3390/ijerph8020514.
- [25] M. F. Von Meyenfeldt, W. J. H. J. Meijerink, M. M. J. Rouflart, M. T. H. J. Builmaassen, ve P. B. Soeters, "Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial", *Clinical Nutrition*, c. 11, sy 4, ss. 180-186, Ağu. 1992, doi: 10.1016/0261-5614(92)90026-M.
- [26] P. E. Marik ve G. P. Zaloga, "Immunonutrition in High-Risk Surgical Patients", *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, c. 34, sy 4, ss. 378-386, Tem. 2010, doi: 10.1177/0148607110362692.

- [27] A. R. Marley ve H. Nan, "Epidemiology of colorectal cancer.", *Int J Mol Epidemiol Genet*, c. 7, sy 3, ss. 105-114, 2016.
- [28] V. Aran, A. P. Victorino, L. C. Thuler, ve C. G. Ferreira, "Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality", *Clin Colorectal Cancer*, c. 15, sy 3, ss. 195-203, Eyl. 2016, doi: 10.1016/j.clcc.2016.02.008.
- [29] S. J. Winawer ve A. G. Zauber, "The Advanced Adenoma as the Primary Target of Screening", *Gastrointest Endosc Clin N Am*, c. 12, sy 1, ss. 1-9, Oca. 2002, doi: 10.1016/S1052-5157(03)00053-9.
- [30] H. Sung vd., "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries", *CA Cancer J Clin*, c. 71, sy 3, ss. 209-249, May. 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [31] K. W. Jasperson, T. M. Tuohy, D. W. Neklason, ve R. W. Burt, "Hereditary and Familial Colon Cancer", *Gastroenterology*, c. 138, sy 6, ss. 2044-2058, May. 2010, doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
- [32] R. E. Graff vd., "Familial Risk and Heritability of Colorectal Cancer in the Nordic Twin Study of Cancer", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, c. 15, sy 8, ss. 1256-1264, Ağu. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.041.
- [33] P. Lichtenstein vd., "Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland", *New England Journal of Medicine*, c. 343, sy 2, ss. 78-85, Tem. 2000, doi: 10.1056/NEJM200007133430201.
- [34] M. DE ROSA vd., "Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review)", *Oncol Rep*, c. 34, sy 3, ss. 1087-1096, Eyl. 2015, doi: 10.3892/or.2015.4108.
- [35] S. Jiao vd., "Estimating the heritability of colorectal cancer", *Hum Mol Genet*, c. 23, sy 14, ss. 3898-3905, Tem. 2014, doi: 10.1093/hmg/ddu087.
- [36] N. Keum ve E. Giovannucci, "Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies", *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, c. 16, sy 12, ss. 713-732, Ara. 2019, doi: 10.1038/s41575-019-0189-8.
- [37] S. K. Clinton, E. L. Giovannucci, ve S. D. Hursting, "The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions", *J Nutr*, c. 150, sy 4, ss. 663-671, Nis. 2020, doi: 10.1093/jn/nxz268.
- [38] M. M. Center, A. Jemal, ve E. Ward, "International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, c. 18, sy 6, ss. 1688-1694, Haz. 2009, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0090.
- [39] "2018 Statistical Update and Human Development Index", *United Nations Development Programme*, 2018.

- [40] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, ve A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, c. 68, sy 6, ss. 394-424, Kas. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [41] S. M. Mousavi, M. Fallah, K. Sundquist, ve K. Hemminki, "Age- and time-dependent changes in cancer incidence among immigrants to Sweden: colorectal, lung, breast and prostate cancers", *Int J Cancer*, c. 131, sy 2, ss. E122-E128, Tem. 2012, doi: 10.1002/ijc.27334.
- [42] S. Winawer vd., "Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale", *Gastroenterology*, c. 112, sy 2, ss. 594-642, Şub. 1997, doi: 10.1053/gast.1997.v112.agast970594.
- [43] A. S. Butterworth, J. P. T. Higgins, ve P. Pharoah, "Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis", *Eur J Cancer*, c. 42, sy 2, ss. 216-227, Oca. 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2005.09.023.
- [44] K. Weigl, J. Chang-Claude, P. Knebel, L. Hsu, M. Hoffmeister, ve H. Brenner, "Strongly enhanced colorectal cancer risk stratification by combining family history and genetic risk score", *Clin Epidemiol*, c. Volume 10, ss. 143-152, Oca. 2018, doi: 10.2147/CLEP.S145636.
- [45] G. A. Kune, "The Melbourne Colorectal Cancer Study: reflections on a 30-year experience", *Medical Journal of Australia*, c. 193, sy 11-12, ss. 648-652, Ara. 2010, doi: 10.5694/j.1326-5377.2010.tb04093.x.
- [46] A. G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller, ve M. Zwahlen, "Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies", *The Lancet*, c. 371, sy 9612, ss. 569-578, Şub. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
- [47] Y. Dong vd., "Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies", *Biosci Rep*, c. 37, sy 6, Ara. 2017, doi: 10.1042/BSR20170945.
- [48] M. Song vd., "Long-term status and change of body fat distribution, and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study", *Int J Epidemiol*, c. 45, sy 3, ss. 871-883, Haz. 2016, doi: 10.1093/ije/dyv177.
- [49] L. L. Moore vd., "BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults", *Int J Obes*, c. 28, sy 4, ss. 559-567, Nis. 2004, doi: 10.1038/sj.ijo.0802606.
- [50] A. Ruiz-Casado, A. Martín-Ruiz, L. M. Pérez, M. Provencio, C. Fiuza-Luces, ve A. Lucia, "Exercise and the Hallmarks of Cancer", *Trends Cancer*, c. 3, sy 6, ss. 423-441, Haz. 2017, doi: 10.1016/j.trecan.2017.04.007.
- [51] E. Giovannucci, "An Integrative Approach for Deciphering the Causal Associations of Physical Activity and Cancer Risk: The Role of Adiposity", *JNCI: Journal of the*

National Cancer Institute, c. 110, sy 9, ss. 935-941, Eyl. 2018, doi: 10.1093/jnci/djy091.

- [52] R. Ross, "Reduction in Obesity and Related Comorbid Conditions after Diet-Induced Weight Loss or Exercise-Induced Weight Loss in Men", *Ann Intern Med*, c. 133, sy 2, s. 92, Tem. 2000, doi: 10.7326/0003-4819-133-2-200007180-00008.
- [53] R. Ross *vd.*, "Exercise-Induced Reduction in Obesity and Insulin Resistance in Women: a Randomized Controlled Trial", *Obes Res*, c. 12, sy 5, ss. 789-798, May. 2004, doi: 10.1038/oby.2004.95.
- [54] N. Keum *vd.*, "Association of Physical Activity by Type and Intensity With Digestive System Cancer Risk", *JAMA Oncol*, c. 2, sy 9, s. 1146, Eyl. 2016, doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0740.
- [55] P. Ma, Y. Yao, W. Sun, S. Dai, ve C. Zhou, "Daily sedentary time and its association with risk for colorectal cancer in adults", *Medicine*, c. 96, sy 22, s. e7049, Haz. 2017, doi: 10.1097/MD.00000000000007049.
- [56] B. M. Lynch, "Sedentary Behavior and Cancer: A Systematic Review of the Literature and Proposed Biological Mechanisms", *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, c. 19, sy 11, ss. 2691-2709, Kas. 2010, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0815.
- [57] A. R. Vieira *vd.*, "Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project", *Annals of Oncology*, c. 28, sy 8, ss. 1788-1802, Ağu. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx171.
- [58] H. D. Holscher, "Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota", *Gut Microbes*, c. 8, sy 2, ss. 172-184, Mar. 2017, doi: 10.1080/19490976.2017.1290756.
- [59] A. Mehta, S. P. Marso, ve I. J. Neeland, "Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence", *Obes Sci Pract*, c. 3, sy 1, ss. 3-14, Mar. 2017, doi: 10.1002/osp4.84.
- [60] V. J. Coglianò *vd.*, "Preventable Exposures Associated With Human Cancers", *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, c. 103, sy 24, ss. 1827-1839, Ara. 2011, doi: 10.1093/jnci/djr483.
- [61] Y.-J. Choi, S.-K. Myung, ve J.-H. Lee, "Light Alcohol Drinking and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies", *Cancer Res Treat*, c. 50, sy 2, ss. 474-487, Nis. 2018, doi: 10.4143/crt.2017.094.
- [62] E. Cho, "Alcohol Intake and Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 8 Cohort Studies", *Ann Intern Med*, c. 140, sy 8, s. 603, Nis. 2004, doi: 10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00007.

- [63] M. SALASPURO, "Microbial metabolism of ethanol and acetaldehyde and clinical consequences", *Addiction Biology*, c. 2, sy 1, ss. 35-46, Oca. 1997, doi: 10.1080/13556219772840.
- [64] H. K. Seitz ve F. Stickel, "Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis", *Nat Rev Cancer*, c. 7, sy 8, ss. 599-612, Ağu. 2007, doi: 10.1038/nrc2191.
- [65] E. Giovannucci, "Alcohol, One-Carbon Metabolism, and Colorectal Cancer: Recent Insights from Molecular Studies", *J Nutr*, c. 134, sy 9, ss. 2475S-2481S, Eyl. 2004, doi: 10.1093/jn/134.9.2475S.
- [66] E. Giovannucci ve M. E. Martinez, "Tobacco, Colorectal Cancer, and Adenomas: a Review of the Evidence", *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, c. 88, sy 23, ss. 1717-1730, Ara. 1996, doi: 10.1093/jnci/88.23.1717.
- [67] C. M. Johnson vd., "Meta-analyses of colorectal cancer risk factors", *Cancer Causes & Control*, c. 24, sy 6, ss. 1207-1222, Haz. 2013, doi: 10.1007/s10552-013-0201-5.
- [68] P. S. Liang, T.-Y. Chen, ve E. Giovannucci, "Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis", *Int J Cancer*, c. 124, sy 10, ss. 2406-2415, May. 2009, doi: 10.1002/ijc.24191.
- [69] N. Murphy vd., "Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study", *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, c. 17, sy 7, ss. 1323-1331.e6, Haz. 2019, doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.030.
- [70] T. Cederholm vd., "Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement", *Clinical Nutrition*, c. 34, sy 3, ss. 335-340, Haz. 2015, doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
- [71] T. Cederholm vd., "ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition", *Clinical Nutrition*, c. 36, sy 1, ss. 49-64, Şub. 2017, doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
- [72] T. Cederholm vd., "GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community", *Clinical Nutrition*, c. 38, sy 1, ss. 1-9, Şub. 2019, doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.002.
- [73] J. V. White, P. Guenter, G. Jensen, A. Malone, ve M. Schofield, "Consensus Statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition)", *J Acad Nutr Diet*, c. 112, sy 5, ss. 730-738, May. 2012, doi: 10.1016/j.jand.2012.03.012.
- [74] S. Klek, P. Szybinski, ve K. Szczepanek, "Perioperative Immunonutrition in Surgical Cancer Patients: A Summary of a Decade of Research", *World J Surg*, c. 38, sy 4, ss. 803-812, Nis. 2014, doi: 10.1007/s00268-013-2323-z.

- [75] I. Schwegler, A. von Holzen, J.-P. Gutzwiller, R. Schlumpf, S. Mühlebach, ve Z. Stanga, "Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer", *British Journal of Surgery*, c. 97, sy 1, ss. 92-97, Ara. 2009, doi: 10.1002/bjs.6805.
- [76] A. A. Maung ve K. A. Davis, "Perioperative Nutritional Support: Immunonutrition, Probiotics, and Anabolic Steroids", *Surgical Clinics of North America*, c. 92, sy 2, ss. 273-283, Nis. 2012, doi: 10.1016/j.suc.2012.01.014.
- [77] J. M. Badia, S. A. Whawell, D. M. Scott-Coombes, P. D. Abel, R. C. N. Williamson, ve J. N. Thompson, "Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy", *British Journal of Surgery*, c. 83, sy 3, ss. 347-348, Ara. 2005, doi: 10.1002/bjs.1800830316.
- [78] J. Riese, S. Schoolmann, A. Beyer, C. Denzel, W. Hohenberger, ve W. Haupt, "PRODUCTION OF IL-6 AND MCP-1 BY THE HUMAN PERITONEUM IN VIVO DURING MAJOR ABDOMINAL SURGERY", *Shock*, c. 14, sy 2, ss. 91-94, Ağu. 2000, doi: 10.1097/00024382-200014020-00002.
- [79] J. Kondrup vd., "Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials", *Clinical Nutrition*, c. 22, sy 3, ss. 321-336, Haz. 2003, doi: 10.1016/S0261-5614(02)00214-5.
- [80] J. Kondrup, S. P. Allison, M. Elia, B. Vellas, ve M. Plauth, "ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002", *Clinical Nutrition*, c. 22, sy 4, ss. 415-421, Ağu. 2003, doi: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0.
- [81] M. A. Rothschild, M. Oratz, ve S. S. Schreiber, "Albumin Synthesis", *New England Journal of Medicine*, c. 286, sy 14, ss. 748-757, Nis. 1972, doi: 10.1056/NEJM197204062861404.
- [82] M. K. Russell ve M. P. McAdams, "Laboratory monitoring of nutritional status.", *Contemporary nutrition support practice: a clinical guide.*, ss. 47-63, 1998.
- [83] V. W. Vanek, "The Use of Serum Albumin as a Prognostic or Nutritional Marker and The Pros and Cons of IV Albumin Therapy", *Nutrition in Clinical Practice*, c. 13, sy 3, ss. 110-122, Haz. 1998, doi: 10.1002/j.1941-2452.1998.tb03058.x.
- [84] R. J. F. Mora, "Malnutrition: Organic and Functional Consequences", *World J Surg*, c. 23, sy 6, ss. 530-535, Haz. 1999, doi: 10.1007/PL00012343.
- [85] A. Detsky vd., "What is subjective global assessment of nutritional status?", *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, c. 11, sy 1, ss. 8-13, Oca. 1987, doi: 10.1177/014860718701100108.
- [86] Banh L., "Serum proteins as markers of nutrition: What are we treating?", c. 30, sy 10, ss. 46-64, 2006.
- [87] A. Shenkin, G. Cederblad, M. Elia, ve B. Isaksson, "Laboratory assessment of protein-energy status", *Clinica Chimica Acta*, c. 253, sy 1-2, ss. S5-S59, Eyl. 1996, doi: 10.1016/0009-8981(96)06289-4.

- [88] M. Braga, L. Gianotti, A. Vignali, ve V. Di Carlo, "Preoperative oral arginine and n-3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer", *Surgery*, c. 132, sy 5, ss. 805-814, Kas. 2002, doi: 10.1067/msy.2002.128350.
- [89] M. Braga, "Perioperative Immunonutrition in Patients Undergoing Cancer Surgery", *Archives of Surgery*, c. 134, sy 4, s. 428, Nis. 1999, doi: 10.1001/archsurg.134.4.428.
- [90] V. Di Carlo, L. Gianotti, G. Balzano, A. Zerbi, ve M. Braga, "Complications of Pancreatic Surgery and the Role of Perioperative Nutrition", *Dig Surg*, c. 16, sy 4, ss. 320-326, 1999, doi: 10.1159/000018742.
- [91] C. P. Burns vd., "Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia", *Cancer*, c. 101, sy 2, ss. 370-378, Tem. 2004, doi: 10.1002/cncr.20362.
- [92] W. D. Stableforth, S. Thomas, ve S. J. Lewis, "A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer", *Int J Oral Maxillofac Surg*, c. 38, sy 2, ss. 103-110, Şub. 2009, doi: 10.1016/j.ijom.2008.12.008.
- [93] "Tokatlı A. İmmünonütrisyon. Vol. 16, ANKEM Dergisi. 2002. p. 390-4.", Erişim: 13 Haziran 2023. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://www.ankemdernegi.org.tr/index.php/ankem-dergisi-yil-2002-cilt-16-sayi-3>
- [94] C. Nieves Jr ve B. Langkamp-Henken, "Arginine and immunity: a unique perspective", *Biomedicine & Pharmacotherapy*, c. 56, sy 10, ss. 471-482, Ara. 2002, doi: 10.1016/S0753-3322(02)00291-3.
- [95] A. Barbul, H. L. Wasserkrug, E. Seiffter, G. Rettura, S. M. Levenson, ve G. Efron, "Immunostimulatory effects of arginine in normal and injured rats", *Journal of Surgical Research*, c. 29, sy 3, ss. 228-235, Eyl. 1980, doi: 10.1016/0022-4804(80)90165-1.
- [96] L. Xiong, J. Teng, M. Botelho, R. Lo, S. Lau, ve P. Woo, "Arginine Metabolism in Bacterial Pathogenesis and Cancer Therapy", *Int J Mol Sci*, c. 17, sy 3, s. 363, Mar. 2016, doi: 10.3390/ijms17030363.
- [97] D. S. Lind, "Arginine and Cancer", *J Nutr*, c. 134, sy 10, ss. 2837S-2841S, Eki. 2004, doi: 10.1093/jn/134.10.2837S.
- [98] Y. S. Cho-Chung, T. Clair, J. S. Bodwin, ve B. Berghoffer, "Growth Arrest and Morphological Change of Human Breast Cancer Cells by Dibutyryl Cyclic AMP and L-Arginine", *Science (1979)*, c. 214, sy 4516, ss. 77-79, Eki. 1981, doi: 10.1126/science.6269181.
- [99] S. Nanthakumaran, I. Brown, S. D. Heys, ve A. C. Schofield, "Inhibition of gastric cancer cell growth by arginine: Molecular mechanisms of action", *Clinical Nutrition*, c. 28, sy 1, ss. 65-70, Şub. 2009, doi: 10.1016/j.clnu.2008.10.007.

- [100] X. Zhu, G. Herrera, ve J. B. Ochoa, "Immunosuppression and Infection After Major Surgery: A Nutritional Deficiency", *Crit Care Clin*, c. 26, sy 3, ss. 491-500, Tem. 2010, doi: 10.1016/j.ccc.2010.04.004.
- [101] S. M. Morris, "Arginases and arginine deficiency syndromes", *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, c. 15, sy 1, ss. 64-70, Oca. 2012, doi: 10.1097/MCO.0b013e32834d1a08.
- [102] D. Evoy, M. D. Lieberman, T. J. Fahey, ve J. M. Daly, "Immunonutrition: the role of arginine", *Nutrition*, c. 14, sy 7-8, ss. 611-617, Tem. 1998, doi: 10.1016/S0899-9007(98)00005-7.
- [103] X. Zhu *vd.*, "The Central Role of Arginine Catabolism in T-Cell Dysfunction and Increased Susceptibility to Infection After Physical Injury", *Ann Surg*, c. 259, sy 1, ss. 171-178, Oca. 2014, doi: 10.1097/SLA.0b013e31828611f8.
- [104] A. Avenell, "Symposium 4: Hot topics in parenteral nutrition Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery", *Proceedings of the Nutrition Society*, c. 68, sy 3, ss. 261-268, Ağu. 2009, doi: 10.1017/S0029665109001372.
- [105] K. S. Kuhn, M. Muscaritoli, P. Wischmeyer, ve P. Stehle, "Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence", *Eur J Nutr*, c. 49, sy 4, ss. 197-210, Haz. 2010, doi: 10.1007/s00394-009-0082-2.
- [106] D. N. Lobo *vd.*, "Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: A prospective, randomized, controlled, double-blind study", *Clinical Nutrition*, c. 25, sy 5, ss. 716-726, Eki. 2006, doi: 10.1016/j.clnu.2006.04.007.
- [107] Y.-M. Zheng, "Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials", *World J Gastroenterol*, c. 12, sy 46, s. 7537, 2006, doi: 10.3748/wjg.v12.i46.7537.
- [108] L. Gianotti, M. Braga, R. Biffi, F. Bozzetti, ve L. Mariani, "Perioperative Intravenous Glutamine Supplementation in Major Abdominal Surgery for Cancer", *Ann Surg*, c. 250, sy 5, ss. 684-690, Kas. 2009, doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bcb28d.
- [109] Y. Zheng *vd.*, "Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.", *Asia Pac J Clin Nutr*, c. 16 Suppl 1, ss. 253-7, 2007.
- [110] M.-P. Vasson *vd.*, "Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: A randomized clinical trial", *Clinical Nutrition*, c. 33, sy 2, ss. 204-210, Nis. 2014, doi: 10.1016/j.clnu.2013.06.008.
- [111] C. N. Serhan ve N. A. Petasis, "Resolvins and Protectins in Inflammation Resolution", *Chem Rev*, c. 111, sy 10, ss. 5922-5943, Eki. 2011, doi: 10.1021/cr100396c.
- [112] H. Grimm, A. Tibell, B. Norrlind, C. Blecher, S. Wilker, ve K. Schwemmler, "Immunoregulation by Parenteral Lipids: Impact of the n-3 to n-6 Fatty Acid Ratio",

*Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, c. 18, sy 5, ss. 417-421, Eyl. 1994, doi: 10.1177/0148607194018005417.

- [113] N. S. Fearnhead, J. L. Wilding, ve W. F. Bodmer, "Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis", *Br Med Bull*, c. 64, sy 1, ss. 27-43, Ara. 2002, doi: 10.1093/bmb/64.1.27.
- [114] P. Ricchi, R. Zarrilli, A. di Palma, ve A. M. Acquaviva, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: from prevention to therapy", *Br J Cancer*, c. 88, sy 6, ss. 803-807, Mar. 2003, doi: 10.1038/sj.bjc.6600829.
- [115] M. Frasson vd., "Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer", *Ann Surg*, c. 262, sy 2, ss. 321-330, Ağu. 2015, doi: 10.1097/SLA.0000000000000973.
- [116] R. P. Merkow vd., "Relevance of the C-Statistic When Evaluating Risk-Adjustment Models in Surgery", *J Am Coll Surg*, c. 214, sy 5, ss. 822-830, May. 2012, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.041.
- [117] R. Vonlanthen vd., "The Impact of Complications on Costs of Major Surgical Procedures", *Ann Surg*, c. 254, sy 6, ss. 907-913, Ara. 2011, doi: 10.1097/SLA.0b013e31821d4a43.
- [118] L. Gianotti, M. Braga, L. Nespoli, G. Radaelli, A. Beneduce, ve V. Di Carlo, "A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer", *Gastroenterology*, c. 122, sy 7, ss. 1763-1770, Haz. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.33587.
- [119] E. Osland, M. B. Hossain, S. Khan, ve M. A. Memon, "Effect of Timing of Pharmaconutrition (Immunonutrition) Administration on Outcomes of Elective Surgery for Gastrointestinal Malignancies", *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, c. 38, sy 1, ss. 53-69, Oca. 2014, doi: 10.1177/0148607112474825.
- [120] D. Dindo, N. Demartines, ve P.-A. Clavien, "Classification of Surgical Complications", *Ann Surg*, c. 240, sy 2, ss. 205-213, Ağu. 2004, doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [121] S. Y. Lee, M. R. Jung, C. H. Kim, Y. J. Kim, ve H. R. Kim, "Nutritional risk screening score is an independent predictive factor of anastomotic leakage after rectal cancer surgery", *Eur J Clin Nutr*, c. 72, sy 4, ss. 489-495, Nis. 2018, doi: 10.1038/s41430-018-0112-3.
- [122] S. Burden, C. Todd, J. Hill, ve S. Lal, "Pre-operative Nutrition Support in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery.", *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Kas. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD008879.pub2.
- [123] K. Fukatsu, "Role of nutrition in gastroenterological surgery", *Ann Gastroenterol Surg*, c. 3, sy 2, ss. 160-168, Mar. 2019, doi: 10.1002/ags3.12237.

- [124] P. Moya *vd.*, "Perioperative immunonutrition in normo-nourished patients undergoing laparoscopic colorectal resection", *Surg Endosc*, c. 30, sy 11, ss. 4946-4953, Kas. 2016, doi: 10.1007/s00464-016-4836-7.
- [125] D. L. Waitzberg *vd.*, "Postsurgical Infections are Reduced with Specialized Nutrition Support", *World J Surg*, c. 30, sy 8, ss. 1592-1604, Ağu. 2006, doi: 10.1007/s00268-005-0657-x.
- [126] M. Senkal, "Outcome and Cost-effectiveness of Perioperative Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Elective Upper Gastrointestinal Tract Surgery", *Archives of Surgery*, c. 134, sy 12, s. 1309, Ara. 1999, doi: 10.1001/archsurg.134.12.1309.
- [127] J. Xu *vd.*, "Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis", *Int J Colorectal Dis*, c. 33, sy 3, ss. 273-283, Mar. 2018, doi: 10.1007/s00384-017-2958-6.
- [128] R. A. Hegazi, D. S. Hustead, ve D. C. Evans, "Preoperative Standard Oral Nutrition Supplements vs Immunonutrition: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis", *J Am Coll Surg*, c. 219, sy 5, ss. 1078-1087, Kas. 2014, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.016.
- [129] A. Challine, C. Rives-Lange, A. Lazzati, ve S. Czernichow, "Response to the Comment on 'Impact of Oral Immunonutrition on Postoperative Morbidity in Digestive Oncologic Surgery: A Nation-wide Cohort Study'", *Ann Surg*, c. 274, sy 6, ss. e736-e737, Ara. 2021, doi: 10.1097/SLA.0000000000004222.
- [130] K. Fujitani *vd.*, "Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer", *British Journal of Surgery*, c. 99, sy 5, ss. 621-629, Nis. 2012, doi: 10.1002/bjs.8706.