

CERRAHİDE HIZLI İYİLEŞME: HMB

Prof. Dr. Taksin Çolak
MEÜ Cerrahi Onkoloji AD.



Cerrahi Tedavide Amaç ve Beklentiler

- Minimum yan etki-maksimum kontrol
- Tedaviye ara vermemek (veya zorunda kalmamak)
- Yan etkilere korunmak (minimum yan etki)
- Cerrahi sonuçlarımızı yükletecek destek tedavilerini optimum kullanmak
- Multidisipliner tim (MDT) ile birlikte çalışmak
 - Cerrah-Medikal/Radyasyon Onkoloji uzmanı-Diyetisyen-Hemşire-Hasta yakını....

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)

- Preop. hazırlık ve medikasyon
- Sıvı dengesi
- Anestezi
- Postop. analjezi
- Periop. **nutrasyon**
- Mobilizasyon

Beslenmeye ne zaman başlayalım (ERAS)

- Şiddetli malnütrasyon'da preop. 10-14 G
 - Son 8 ayda %10-15 kilokayı
 - VKI 15.5 kg/m²
 - SGA-C
 - Serum albumin < 30 g/dl
- Belirgin bir beslenme sorunu olmazsa bile 7 G veya daha uzun beslenemeyecek ise
- Major cerrahi planlanmış ise
- 10G den daha fazla önerilen kaloringin %60'ından azını alabiliyorsa

Amaç

- Negatif protein dengesini düzeltmek /minimize etmek
- **Kas immün ve kognitif fonksiyonların korunması**
- Postoperatif iyileşmenin sağlanması
 - Enfeksiyon
 - Yara iyileşmesi
 - Komplikasyonların azaltılması
 - ...

Cerrahi neye neden oluyor?

- Sempatik aktivite artıyor
- Katekolamin salınımı artıyor
- Hipermetabolik durum oluşuyor
- Sonuçta:
 - İskelet kaslarından proteoliz ve metabolizmada depresyon
 - Permeabilitede artış ve bakterial translokasyon riski artıyor

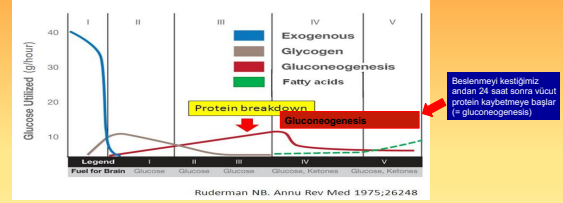


Metabolik deęişikliklerde sitokinlerin rölü

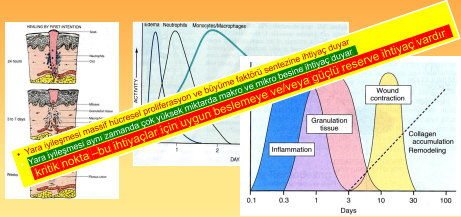
Lipid Metabolizması	
Hiperlipidemi	TNF, IL-1, LIF, IFN- γ
WAT LPL aktivitesi azalır	TNF, IL-1, LIF, IFN- γ
WAT lipolizi artar	TNF, IL-1, IFN- α, β, γ
BAT thermogenesis artar	TNF
Protein Metabolizması	
Tüm vücut protein döngüsü artar	TNF
Hepatik protein sentezi artar	TNF, IL-1, LIF, IL-6, IFN- γ
Dolağımdaki amino asit paterni değişir	TNF
Kaslardan protein yıkımı artar	TNF
Kasların amino asit eptakesi azalır	TNF
Dallı zincirli AAturnover artar	TNF, IL-1
Hormonal Deęişiklikler	
İnsülin direnci	TNF
Diğer glukoz düzenleyici hormonlarda artma	TNF, IL-1

WAT: Beyaz adipoz doku, BAT: kahverengi Adipoz doku

Beslenme metabolizması ve rezervler



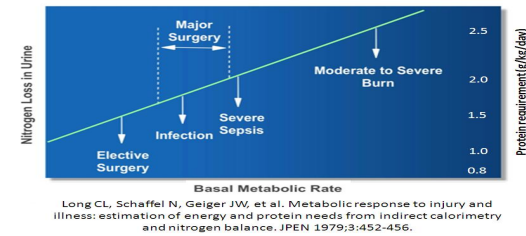
YARA İYİLEŞMESİ



Yara iyileşmesi



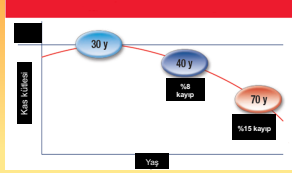
Cerrahide ve Travmada Protein İhtiyacı



Sarkopeni

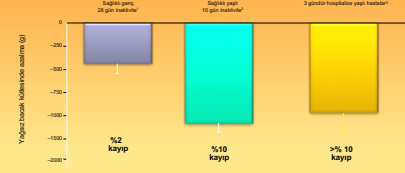


Yaşla kas kaybı artar (sarkopeni)



1. Stebbins R, Smith R, Chin P, et al. (2002). 2. Jensen J, Jager R, et al. (2002). 3. Ferraz M, et al. (2002). 4. Ferraz M, et al. (2002).

Yaş, İnaktivite Ve Hospitalizasyon İle Kas Kaybı



1. Ferraz M, et al. (2002). 2. Ferraz M, et al. (2002). 3. Ferraz M, et al. (2002).

Onkolojide malnütrisyon riski

- Kanser hastalarında malnütrisyon riski %71.4 (hastanede yatmayan insanlarda)
- Bunların %28.2'si orta/yüksek risk
- Kanser hastalarının %85'i malnütrisyonla etkilenebilir
- Bu gurubun %30-60'ı kolorektal kanser hastası
- Malnütrisyon hasta sonuçlarını ciddi şekilde etkiler

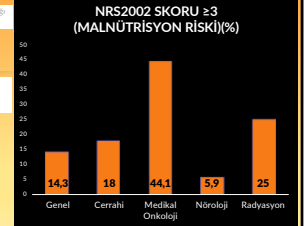
Martova V, et al. (2010). Nütrisyon. Nütrisyon ve Onkoloji. 2011. 1. Sayı. 2. Sayı. 3. Sayı. 4. Sayı.

NÜTRİSYON GÜNÜ FARKINDALIK PROJESİ SONUÇLARI

Polikliniğe başvuran her 5 hastadan birinin malnütrisyon riski taşıdığı saptanmıştır.



Onkoloji hastalarında diğer hastalara göre hastaneye girme anında daha fazla olmak kaydı ile, yaklaşık her 2 hastadan birinin malnütrisyon riski altında olduğu görülmektedir.

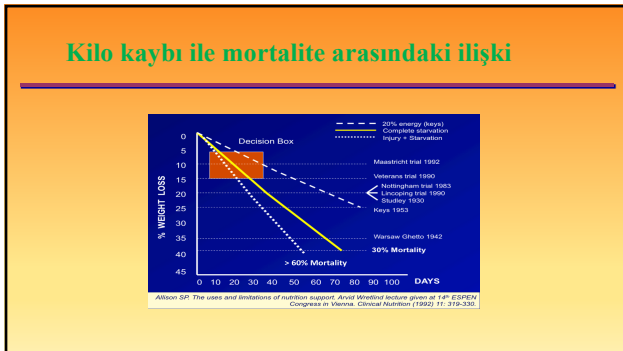
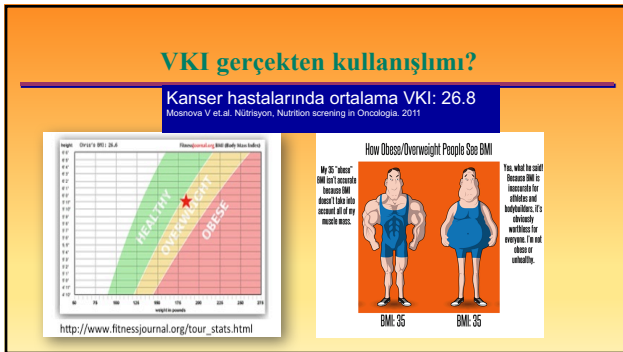
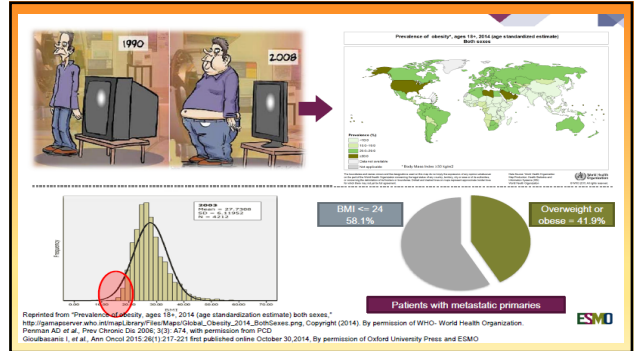
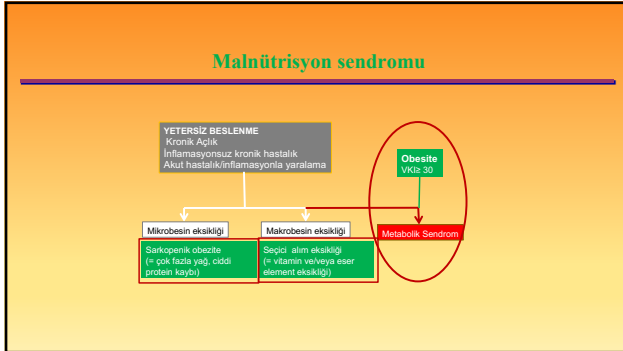


Malnütrisyon sıklıkla gizli kalmakta (sarkopeni)

- Sarkopeni:
 - Çizgili kas külesinin generalize ve progresif kaybıyla seyretmesi
 - Ciddi kas fonksiyon kaybı
- Metastatik kolorektal kanserlerde sarkopeni %68 oranında oluşurken kilo kaybı %4 gibi görünmektedir
- Bu hastalarda sarkopenik obesite görülmekte
- KRK hastalarda niçin önemli:
 - Postoperatif infeksiyon
 - İyileşmenin gecikmesi
 - Anastomoz kaçağı

Hangisinin beslenmeye ihtiyacı var?





HAREKETE GEÇMEK İÇİN KİLO KAYBI BEKLENMEMELİ

ENİŞLEYEN OBEZİTEYE BAŞLANMALI

MAZMAN VE HOCALARIN İZLENİMİNE GÖRE...

İhtiyaç duyulan miktar nasıl hesaplanır

Dr. Mazman ve Doç. Dr. Hocaların izlenimlerine göre...

Fonksiyonel Aminoasitler

Protein sentezi ve yara iyileşmesinde rol oynayan fonksiyonel aminoasitler;

- Arjinin
- Glutamin
- Lösin/HMB

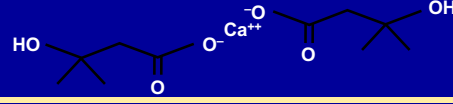


Her üç aminoasit de kas kaybı ve kas protein döngüsünü yavaşlatmaktadır.

Arjinin ve GLN desteğinin net protein sentezini arttırdığı; HMB ile birlikte protein yıkımını en aza indirdiği düşünülmektedir.

HMB Nedir?

- HMB Lösin metabolitidir
 - Lösin esansiyel dallı zincirli aa.tır. Kasın protein sentezini tetikleyebilir ve protein yıkımını engelleyebilir¹
 - Bu etkiyi lösin veya metabolitleri yapabilir.
 - Lösin dallı zincirli aa. transferaz enzimiyle α -ketoisocaproate (KIC) çevrilir.
 - Hücre sitozolünde KIC'in yaklaşık %5-10 HMB'a dönüşür (KIC-dioxygenase ile)



1. Nemet D, et al. *IMAJ*. 2005;7:328-335.
2. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/152236725.htm. Accessed May 19, 2011.

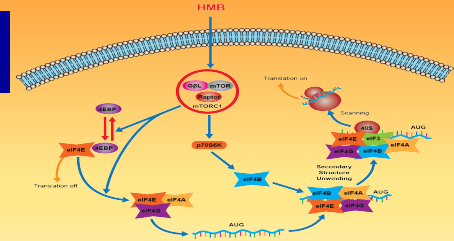
HMB etki mekanizması

- HMB anti katabolik bir ajandır
- HMB kasta kolesterol sentezinin bir substratıdır¹
- HMB mTOR yoluğ² üzerinden protein sentezini destekler
 - Lösinin protein sentezini nasıl desteklediğinin temel açıklaması olabilir.
- HMB immünomodülasyonu ve hormonal değişimi destekleyebilir³

1. Nassiri S, and Akbari NN. *J Nutr Biochem*. 1997;8:300-311.
2. Eley HL, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1409-E1416.
3. Zandi PP, et al. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(4):315-326.

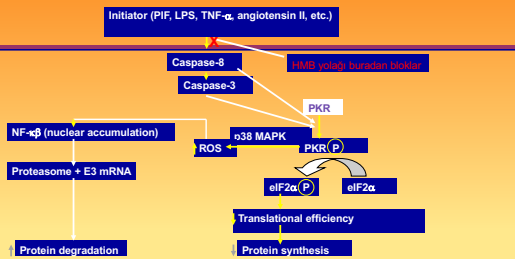
HMB'nin Hücresel Protein Sentezindeki etkisi

- HMB mTOR sinyal yolak aktivitesini artırır
- mTOR protein translationunu artırır



Eley HL, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1409-E1416.
Adapted from: SABioscience, a QIAGEN company. Available at: http://www.sabioscience.com/pathway.php?name=mTOR_Pathway. Accessed June 27, 2011.

Protein sentez ve yıkımında HMB asidinin rolü



PIF, proteolysis-inducing factor; LPS, lipopolysaccharide; TNF, tumor necrosis factor; PKR, RNA-dependent protein kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF-κB, nuclear factor κ B; ROS, reactive oxygen species; eIF, eukaryotic initiation factor; P, phosphorylated.
Based on Eley HL, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;295:E1417-E1420.

HMB- Yara iyileşmesi

- RCT 35 sağlıklı birey (E.K 8:27; 75 Y)
- Sağlıklı bireylerde hidrokspirolin ve yara iyileşmesi üzerine etkisini araştıran bir çalışma
 - Deltoid kasına bir küçük tüp aracılığıyla bir yara oluşturulmuş
 - 14 g arginine + 3 g HMB + 14 g glutamine /gün (n = 18) veya eşdeğer kalori ve nitrojen karışımı (kontrol n = 17)
- Sonuç:
 - Hidrokspirolin konsantrasyonu HMB grubunda 72.2 nmol/cm vs. 43.2nmol/cm kontrol; p<0.03

Wilmore DJ, et al. *Am J Surg*. 2000;126(1):269-274.

Baş-böyün bölgesine uygulanan IMRT tedavisi ile eş zamanlı "HMB, Arjinin ve Glutamin" içeren ABOUND desteği tedaviye bağlı yan etkilerin azaltılmasına yardımcı olur.

IMRT uygulanan hastalar, eş zamanlı olarak ABOUND kullandıklarında;

Daha az yutma güçlüğü
Tat duygusunda daha az kayıp,
Daha az ağız kuruluğu

vasadiklan gözlemlenmiştir

AGIZ KURULUGU p=0,03

TAT ALMADA BOZULMA p=0,03

YUTMA p=0,49

RCT: üst GIS kanser ameliyatlarında immünoütrisyon (IMB) etkisi

Table 3. Change in nutritional parameters of the study period.

	Preop-day 1	Preop-day 7	Postop-day 7	P
EN				
Abound	2.96 ± 0.3	2.99 ± 0.32	3 ± 0.33	0.433
Protein	19.2 ± 0.4	20.1 ± 0.22	21.1 ± 0.20	0.254
Transferrin	192.5 ± 10.2	194.2 ± 11.1	195.5 ± 11.1	0.386
ENN				
Abound	2.85 ± 0.4	3.02 ± 0.25	3.05 ± 0.28	0.444
Protein	20 ± 2.4	20.6 ± 2.03	20.1 ± 1.63	0.833
Transferrin	201 ± 15.1	214 ± 10.1	211 ± 8.9	0.125

Table 4. Rates of infectious complications, morbidity, mortality, and LIS.

	EN	ENN	P
Infectious complications	16 (31.3%)	4 (11.7%)	0.021
Overall morbidity	31 (60.8%)	20 (39.2%)	0.442
Mortality	2 (4.8%)	1 (2.4%)	0.216
LIS (days) (median)	19 (9-54)	12 (9-49)	0.032

KRK hastalarda Postoperatif komplikasyonlar

• **Nütrisyon gurubunda**

- Yara ayrışması 2.2x
- Anastomoz kaçağı 4.3x
- İnfeksiyon 2x
- Hastaneye tekrar yatışı 1.7x

The Impact of High Protein Nutritional Support on Clinical Outcomes and Postoperative Course of Patients with Colorectal Cancer

Hastanede yatış süresi

Kolon kanserinde kilo kaybı az olsa da sağ kalım ciddi şekilde etkilenmektedir

Even a Small Weight Loss has Serious Consequences

Tumor Type	No Weight Loss	Minor Weight Loss	Weight Loss	P
Colon adenocarcinoma	71	108	45	<0.01
Rectal adenocarcinoma	2	4	4	<0.01
Esophagus	46	27	27	<0.01
Colorectal non-adenocarcinoma	127	25	25	<0.01
Ovary	46	24	24	<0.01
Stomach	51	25	25	<0.01
Long-term oral	25	14	14	<0.01
Rectum	14	12	12	<0.01
Nonadenocarcinoma	41	27	27	<0.01
Noncolorectal gastric	41	27	27	<0.01
Noncolorectal gastric	41	27	27	<0.01

• Kilo kaybı olanlarda sağ kalım %60 oranında azalmakta

Nütrisyonel destek sağ kalımı değiştiriyor mu? (Unrezekeable pankreas kanseri)

- 8 hf. Diyet düzenlemesi ve nutrisyonel n=107
- Kilo korunmuş hastalarda
 - Uzun survival
 - İyileşmiş QoL (EORTC)
- İyileşmiş oral alım

Beslenme desteği alan hastaların tedavi toleransları ve sonuçlarında iyileşme olur!

Sonuçlar

	Kontrol Grubu	Tedavi Grubu (Nutrition Pathway)	P Value
Enteral nütrisyon alan hastalar	33%	54%	0.05
Kemoterapi dozu düşürülen hasta sayısı (%)	42% (n=10)	29% (n=7)	0.34
Radyasyonu tamamlayan hasta sayısı (%)	50% (n=12)	92% (n=22)	0.001
Radyasyon tedavisine ara veren hasta sayısı (tedaviyi tamamlayanlar içinde)	33%	27%	0.71
Beklenmeyen hastaneye yatış (%)	75% (n=18)	46% (n=11)	0.04
Bu yatışların uzunluğu (gün)	13.5 ± 14.1 gün	3.2 ± 5.4 gün	0.002

Odelli C et al. Clinical Oncology 2005; 17: 636-625.

Eve gidecekler (HMB)

- Nütrisyonel tedavinin maliyeti, kemoterapi maliyetinin %1 kadardır
- Ancak hastanın metabolik fonksiyonlarını optimize eder
- Bu da hastanın kansere karşı yapılan tüm tedavi seçeneklerinin başarısını artırır.
- HMB kas protein sentezini uyarır ve
 - Kolesterol üzerinden hücre membrane integritesini artırır
 - Kas yıkımı indikatörlerini (kreatinin kinaz) azaltır
 - Antikatabolik bir ajandır
- Tek başına veya diğer besleyici ajanlarla birlikte kullanılabilir
- Klinik sonuçlar HMB
 - Kas kaybı ile birlikte olan kondisyonları düzeltilir
 - Yara iyileşme kapasitesini yükseltir
 - Sarkopeni ve maligniteyle birlikte oluşan malnütrisyonunda kasları korur

Eve gidecekler (Genel)

- Nütrisyonel destek pahalı bir tedavi değildir.
- Ancak hastanın metabolik fonksiyonlarını optimize eder
- Bu da hastanın kansere karşı yapılan tüm tedavi seçeneklerinin başarısını artırır.
- Nütrisyonel destek olmadan dört başı mamur (kapsamlı) anti-kanser tedavi stratejisi geliştirilemez
- Hastanın nütrisyonel durumunu iyi tutmak göreceli olarak kolaydır.
- Ancak malnütrisyonundaki hastanın nütrisyon durumunu düzeltmek çok daha zor ve zaman alıcıdır.
- Nütrisyonel tedavinin maliyeti, kemoterapi maliyetinin %1 kadardır