

DERLEME

Kolorektal Kanser ve Kaşeksi: Ketojenik Diyetin Etkisi*Naciye KILIÇ¹, Indrani KALKAN¹***ÖZ**

Kolorektal kanser, dünyada en sık görülen kanser türleri arasında 3. sırada olmakla birlikte kansere bağlı ölüm nedenlerinde 2. sırada yer almaktadır. Kanser tedavisi de dahil olmak üzere tümör dokusuna bağlı veya bireye özgü gelişen komplikasyonlar da hem hastalığın seyrini olumsuz etkilemekte hem de ölüme sebep olabilmektedir. Kaşeksi ve inflamasyon bu komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Kanser tedavisinde tıbbi beslenme tedavisi, medikal tedavi yöntemlerinin yanında sürecin ilerlemesinde ve tamamlanmasında bir o kadar önemlidir. Bu tıbbi beslenme tedavilerinden biri ketojenik diyettir. Ketojenik diyet genel olarak, yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı diyet modeli olarak bilinmektedir. Bu diyet modelinin kanser üzerindeki etkisi Warburg etkisine dayandırılarak incelenmiş ve tümör büyümesini kontrol altına alabileceği gözlenmiştir. Ayrıca kaşeksi üzerinde de -özellikle beta hidroksi bütiratın- anti-inflamatuar etkisinden kaynaklı olumlu etkileri olabileceği görülmüştür. Her ne kadar bu etkiler gözlenirse de ketojenik diyetin uygulanma süresine bağlı olarak uzun dönemde oluşabilecek komplikasyonların göz ardı edilmemesi gerektiği ve kanıtlanabilirlik açısından daha çok çalışmaya gereksinim duyulduğu da vurgulanmaktadır. Bu derlemenin amacı, ketojenik diyetin kolorektal kanser ve kaşeksi üzerindeki etkisini güncel literatüre dayanarak incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Kaşeksi; Ketojenik diyet; Kolorektal kanser

Colorectal Cancer and Cachexia: Effect of Ketogenic Diet*Naciye KILIÇ¹, Indrani KALKAN¹***ABSTRACT**

Colorectal cancer ranks 3rd among the most common cancer types in the world, and ranks 2nd in cancer-related deaths. Complications related to tumour tissue or individual-specific complications, including cancer treatment, can both adversely affect the course of the disease and cause death. Cachexia and inflammation are among these complications. In cancer treatment, medical nutrition therapy is just as important in maintaining and completing the treatment as well as medical treatment methods. One of these nutritional treatments is the ketogenic diet. The ketogenic diet is generally known as a high-fat, low-carbohydrate diet model. The effect of this dietary model on cancer has been studied based on the Warburg effect and it has been observed that it could control tumor growth. It has also been observed that it may have positive effects on cachexia, especially due to the anti-inflammatory effect of beta hydroxy butyrate. Although these effects are observed, it is emphasised that the complications that may occur in the long term depending on the duration of ketogenic diet should not be ignored and more studies are needed in terms of provability. The aim of this review is to examine the effect of the ketogenic diet on colorectal cancer and cachexia based on the current literature.

Keywords: Cachexia; Colorectal cancer; Ketogenic diet,

¹Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Naciye KILIÇ

E-posta adresi: naciye.kilic@std.medipol.edu.tr

Gönderi Tarihi: 21.02.2023

ORCID No: 0000-0001-6255-4840

Kabul Tarihi: 21.09.2023

GİRİŞ

Kolorektal kanser, kolon ve rektum kanserine verilen isimdir. Dünyada en yaygın kanser türleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'na (IARC) göre 2020 yılında toplam 2 milyon kolorektal kanser tanısı almış birey bulunmaktadır. Kanserden kaynaklanan ölüm oranlarına bakıldığında ise ikinci sırada yer almasıyla birlikte her yıl yaklaşık kolorektal kanserin 1 milyon ölüme yol açtığı bildirilmiştir. Türkiye'de ise toplam 233.834 yeni tanımlı kolorektal kanserli birey bulunmakta, 126.335'i ölümlerle sonuçlanırken 5 yıllık hayatta kalan birey sayısı 581.636'dır (1). Bağırsak kanserlerinin ortalama yaşı 67'dir ve erkeklerde kadınlara oranla %30 daha sık görülmektedir. Bağırsak kanserleri riskini arttırıcı faktörler arasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit), işlenmiş ve kırmızı et tüketiminin fazla olması, fiziksel inaktivite, obezite, sigara-alkol tüketimi ve sosyoekonomik statü yer almaktadır. Bununla birlikte özellikle erken başlangıçlı kolorektal kanser insidansı (≤ 49 yaş olarak tanımlanan) net olmayan nedenler sonucunda artmaktadır (2). Tüm bunların yanında bireysel olarak kolorektal kanser riskinin artışında

genetik faktörler de yer almaktadır. Özellikle otozomal dominant geçişli MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerindeki mutasyonlar sonucu meydana gelen Lynch sendromu (kalıtsal, polipozis olmayan kolon kanseri) kolorektal kanser riskini ciddi oranda arttırmaktadır (3).

Hastalık süresince hem tümöre ve bireyin kendisine hem de tedavi yöntemine bağlı olarak inflamasyon, kaşeksi gibi bazı önemli komplikasyonlar da gelişmektedir (4). Kansere özgü uygulanan tıbbi tedavi yöntemlerinin yanında son yıllarda, hastalığın ve komplikasyonların seyrini iyileştirmek için alternatif tıbbi beslenme tedavi yöntemlerine başvurulmaktadır (5). Ketojenik diyet de bu alternatif tıbbi beslenme tedavilerinden biridir (6). Bu çalışmanın amacı, ketojenik diyetin hem kolorektal kanser üzerindeki hem de kaşeksi durumu üzerindeki etkisini inceleyen güncel çalışmaları derlemektir.

Kolorektal Kanserde Tanı ve Tedavi

Kolorektal kanserli bireyler genellikle kliniğe, kanlı dışkılama, kabızlık veya ishal (ya da ikisinin bir arada yaşandığı durumlar), karın ağrısı ve sebebi bilinmeyen ağırlık kayıpları şikayeti ile

başvurmaktadırlar. Asemptomatik olgularda ise mikrositik anemi (plazmada MCV, MCH, MCHC değerleri) varlığında teşhis konulabilmektedir (2). Tanı sürecinde ilk olarak kolonoskopi tercih edilen yöntemdir. Amerika Kanser Derneği (ACS) erken tanı için kolonoskopiye 45 yaşından itibaren başlanmasını önermektedir (7). Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Timi (USPSTF) ise 50 yaşından sonra başlanmasını eğer bir sorun yoksa her 10 yılda bir yapılmasını önermektedir (8). Herhangi bir tedaviye başlamadan önce kanserin evresini belirlemek için bireylerden göğüs, karın ve pelvis olmak üzere kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) istenir. Aynı zamanda hem metastaz durumunu hem de tümörün bulunduğu bölgeyi netleştirmek için BT'yle birlikte pozitron emisyon tomografisi (PET) de uygulanmaktadır. PET uygulanacak hastanın en az 6 saat açlık durumunda olması istenir. Kan şekeri ölçüldükten sonra enjeksiyon yolu ile radyoaktif bileşen verilerek (genellikle 18F-Florodeoksiglikoz (F-FDG) verilir) 1 saat sonra PET çekimi yapılır. Böylece bu yöntem de kanserli dokunun teşhisinin ve evresinin bulunmasına yardımcı olur. Evreleme, primer tümör boyutu (T),

bölgesel lenf nodu (N) ve uzak metastaz (M)-TNM sınıflandırma sistemi kullanılarak yapılmaktadır. Aynı zamanda karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi tümör belirteç seviyeleri kolorektal kanserli bireylerde yükselse de tam olarak teşhis edici değildir. Bu belirteçlerin seviyelerine daha çok tedavi sonrasında takip amaçlı bakılmaktadır. Karaciğer metastazı yapmış bireylerde ise daha çok alkalın fosfataz (ALP) değeri yüksektir. Kolorektal kanserli bireylerin yaklaşık %20'sinde metastaz tanısı da bulunmaktadır. Metastaz durumunu tespit etmek için kontrastlı Manyetik Rezonans (MR) ile teşhis konulmaktadır. En yaygın metastazlar ise bölgesel lenf nodları, akciğer, karaciğer ve peritondur. Metastaz bölgesine bağlı olarak bireylerde karın ağrısı, perforasyon, apse, sarılık, sağ üst kadran ağrısı (karaciğer bölgesi), supraklaviküler lenfadenopati, periumbilikal nodüller, dispne örnek olarak verilmektedir. Bundan dolayı hastalardan tüm kan testleri (özellikle karaciğer enzimleri), idrar tahlili istenmektedir (9).

Kolon ve rektum kanserlerinin genellikle erken aşamalarında (1.-2. evre) ve bölgesel olduğu durumlarda tercih edilen temel tedavi yöntemi

cerrahidir. Cerrahide mikro-metastaz durumunun gerçekleşmemesi için adjuvan kemoterapi de uygulanmaktadır. Bölgesel olarak ileri kolorektal kanserlerde ise neoadjuvan kemoterapi endike hale gelir. 3. evre ve üstü durumlarda adjuvan tedavi ve palyatif ortamda kemoterapi uygulanmaktadır. Kemo-radyoterapi ise daha çok ileri evre rektum kanserli hastalarda cerrahi sonrası uygulanan bir yöntemdir (9). Tüm bu tedavi yöntemleri ve gelişen bilimle birlikte tıbbi beslenme tedavisi de kanserli bireyler için terapötik yaklaşım haline gelmektedir. Ayrıca bireylerde gelişen hastalık kaynaklı, tedaviye bağlı (kemo-radyoterapi, cerrahi tedavisi), bireysel kaynaklı sebeplerden dolayı beslenme sorunları ortaya çıkmaktadır. Bunlara özellikle kemo-radyoterapi tedavisiyle birlikte bireylerde meydana gelen tat ve koku duyusunda azalma, ağız içi yaralar, bulantı, kusma, ishal ve kabızlık örnek olarak verilebilir. Bu durumlarda adjuvan terapötik yaklaşımla bireye özgü beslenme tedavisinin uygulanması hastalığın prognozunda iyileşmeler sağlayacağı, tedaviye bağlı komplikasyonlarda azalmalar meydana geleceği hatta medikal tedavinin olumlu etkilerini arttıracığı bilinmektedir (10).

Kanserde beslenme üzerine birçok beslenme yaklaşımı bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri de ketojenik diyettir. Ketojenik diyetin kanserde uygulanmaya başlaması Warburg etkisine dayandırılmaktadır (10).

Warburg Etkisi

Otto Warburg, 1920'li yıllarda kanser hücrelerinin çoğunun sağlıklı hücrelere göre oksijen varlığından ve mitokondriden bağımsız olarak glikozu daha hızlı bir şekilde tükettiğini ve metabolizmada tamamen karbondioksite oksitlemek yerine laktata dönüştürdüğünü gözlemlemiştir. Warburg etkisi olarak da bilinen bu durum kanserli hücrelerin glikozu verimli bir şekilde kullanmadığını, sağlıklı hücrelerde aerobik solunum sonucunda oluşan 36 adozin trifosfat (ATP) yerine tümör hücrelerinin 2 ATP üretimi gerçekleştirdiğini belirtmektedir (11). Glikozun bu verimsiz kullanımı sonucunda glikoliz metabolizmasında bulunan ara ürünler ve substratların da seviyelerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler tümör hücrelerinin varlığını sürdürmesini, büyümesini, çoğalmasını ve metastaz yapmasını tetiklemektedir (12). Tümör hücrelerindeki bu özel metabolik

durum, radyo-işaretli glikoz analogu olan 18F-FDG kullanılarak PET çekimi ile kanserli dokunun belirlenmesinin temelini oluşturmaktadır (13).

Çeşitli kanser türlerinin olduğu düşünüldüğünde, Warburg etkisi pek çok kanserli hücrenin ortak metabolizmasına odaklandığı için tedavi yöntemi olarak da tek odaklı bir tedaviyi sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu düşünceye bağlı olarak metabolizmadaki oksidasyon olayı önem taşıdığı için beslenme müdahalesi büyük önem taşımaktadır. Beslenme müdahalelerinden biri olan ketojenik diyet de glikolizden bağımsız olarak enerji üretimine katkı sağlamaktadır. Bu da kanser hücrelerini savunmasız hale getirmektedir (14).

Ketojenik Diyet ve Kanser

Ketojenik diyetin ilk uygulamaları 1920'li yıllara dayanmakla birlikte ilk defa epilepsili çocuk hastalara uygulanan bir diyet modelidir. İlerleyen dönemlerde ise pek çok nörolojik hastalık (Alzheimer, Parkinson vb.), diyabet ve beyin tümörleri üzerine çalışmalar yürütülmüştür (15-17). Özellikle Warburg etkisine dayandırılarak kanserde KD, adjuvan beslenme tedavisi olarak görülmektedir (10). Kanserle ilişkili

metabolizmadaki sonuçlarına göre tümör hücresi epigenetiğini değiştirdiği, insüline, reaktif oksijen türevlerine (ROS), inflamatuvar duruma etki ettiği düşünülmektedir (14).

Ketojenik diyet (KD), yüksek yağlı düşük karbonhidratlı beslenme sonucunda plazmada keton cisimlerinin artışıyla karakterize bir beslenme tarzıdır. Bu yönüyle açlığı taklit eden diyet modeli olarak da bilinmektedir. Günümüzde ketojenik diyetin uygulama yönünden kolaylaştırılması için birkaç varyasyonu bulunsa da klasik ketojenik diyet günlük alınan enerjinin %90'ının yağdan, %6'sının proteinlerden ve %4'ünün karbonhidratlardan gelmesini önermektedir. Genel olarak yağ:karbonhidrat+protein oranının 4:1, 3:1 olması gereklidir. Diyetle alınan yüksek yağ sonucunda yağ asitleri oksitlenir. Oksitlenen yağ asitleri metabolizmada keton cisimlerini oluşturur. Karaciğerde, asetasetat, aseton ve β -hidroksibütirat (BHB) olmak üzere 3 keton cismi üretilmektedir. Genellikle aseton pirüvata, laktat ve asetata metabolize edilir ya da nefesle dışarı verilir. Asetoasetat ve β -hidroksibütirat plazmaya karışarak enerji ihtiyacını karşılamak için sitrik asit

döngüsüne girerek Asetil – CoA'ya dönüştürülür. 3 günlük açlık durumunda toplam enerjinin %30-40 keton cisimlerinden karşılanmaktadır. Beyin gibi dokular ise açlık durumunda ihtiyaç duydukları enerjinin %60'ını-70'ini keton cisimlerinden sağlamaktadır (18). Sağlıklı bir bireyin beslenmesinde karbonhidrat yüzdesinin fazla olması hücrelerin enerji yakıtı olarak glikozu kullanmasını sağlarken, ketojenik diyetle birlikte beyin de dahil olmak üzere hücreler tarafından alternatif enerji kaynağı olarak keton cisimleri kullanılmaktadır (19).

Schwartz ve arkadaşları glioma tümörlü bireyler üzerine yaptıkları çalışmada tümörlü hücrelerdeki ketolitik enzim ekspresyonlarında artışlar yaşandığını gözlemlemişlerdir. Bu durum hücrelerin enerji eldesinde keton cisimlerini kullandıklarına dair kanıt sunmaktadır (20). Glioma tümörlü bireyler üzerinde yapılan bir diğer çalışma ise tümör hücrelerinin de heterojen genetik özelliklere, glikolitik ve ketolitik enzim ekspresyonuna sahip olduğu bilgisini desteklemektedir (21). Hücreler tarafından keton cisimlerinin enerji yakıtı olarak kullanılması için ketojenik diyetin en az 3 hafta boyunca

uygulanması gereklidir. Bu 3 haftalık süreç içerisinde glikojen depoları tükenip glukoneogenezde önce artış sonra azalış meydana gelecektir. Beraberinde plazma glikoz seviyelerinde düşüşlerle birlikte keton cisimlerinde artışlar olacaktır. Tümör hücrelerinde değişen bu metabolizma sonucunda kanserli doku boyutlarında da değişiklikler yaşanacağı belirtilmektedir (10). Ketojenik diyetin glikoz düzeylerinde ve insülin sekresyonunda düşüslere sebep olması PET görüntülerinde kanserli hücrenin tanımlanmasına etki etmektedir. Hastalara görüntü öncesi enjekte edilen 18F-FDG'nin kullanılması faydasız hale gelir (13). Bu nedenle PET yoluyla tümör hücrelerinin varlığını ve metabolizmasını daha iyi gözlemek için flor-18 işaretli keton cisimleri radyo-izleyicileri geliştirilmektedir (22). Kanserli hücre metabolizmasında yaptığı bir önemli değişiklik ise Shroeder ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Çalışmada KD'yle birlikte 5 günün sonunda tümör hücrelerindeki laktat düzeylerinde azalmalar meydana geldiğini gözlemlemişlerdir. Özellikle baş ve boyun kanserleri için tehlike arz eden yüksek laktat düzeyinin düşmesi hastalığın prognozunda

iyileşmeler yaşandığını göstermiştir (23).

Ketojenik diyet birçok kanser türü için bireylerde ve in vivo çalışmalarda adjuvan bir tedavi yöntemi olarak denenmiştir. Kolorektal kanserde de etkileri benzer şekilde görülmüş ve gelecek için, kanserde umut vadeci bir diyet modeli olarak düşünülmektedir.

Ketojenik Diyetin Kolorektal Kanser Üzerine Etkisi

Kolorektal kanser prevalansı beslenme tarzı ile yakından ilişkili bir kanser türüdür. Batı diyeti ile beslenme sonucunda intestinal progenitör hücrelerinde tümörijenitenin artması, aynı zamanda anti-tümör immünitinin baskılanması buna örnek olarak verilebilir (24). Benzer şekilde yüksek oranda şeker, kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi riski arttıran faktörler arasındadır. Hayvan modelleri üzerine yapılan son çalışmalar, enerji kısıtlaması ve açlık durumunda metabolizmada meydana gelen değişikliklerin kanserde güçlü bir etkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Bu durum kaşektik kolorektal kanserli bireyler için de umut vadetmektedir (25, 26).

Ketojenik diyet de açlık durumunda metabolizmada meydana gelen değişikliklerle aynı etkiye sahip olduğu için kolorektal kanserli bireylerde etkisi incelenmiştir. Dmitrieva-Posocco ve arkadaşları tarafından kolorektal kanser ve ketojenik diyetle ilgili yayımlanan son çalışmada azoksimetan/dekstran sodyum sülfat verilmiş fare modelleri üzerinde deney yapılmıştır. Ketojenik diyetle birlikte β -hidroksibütirat aracılı hidroksi karboksilik asit reseptörünün (Hcar-2) sadece tümör negatif düzenleyici Hopx geninin sinyal eksenini etkileyerek kolorektal kanseri önlemede ve tedavi etmede güçlü bir beceri gösterdiğini kanıtlamışlardır. Hopx gen ekspresyonu, BHB'nin tümör büyümesini daha iyi bir şekilde inhibe etmesini sağlamıştır. Çalışmada ilgi odağı olan durum ise BHB'nin sağlıklı organoidlerin aktivitesinde etkisi yokken kolorektal kanserli organoidler üzerinde etkisinin güçlü olmasıdır. Ayrıca bu etkilerin daha iyi görüldüğü ketojenik diyetin yağ oranının %90 olduğunu da belirtmişlerdir. Normal diyete geçtikçe de bu etkilerin azaldığı gözlenmiştir (27).

Ketojenik diyetin ve keton cisimlerinin bir diğer etkisi ise anti-inflamatuar etki göstermesidir.

Tümör dokusuna bağlı olarak vücutta artan pro-inflamatuar özellikte olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL6, IL-1 gibi sitokinlerin konsantrasyonlarında KD ile birlikte azalmıştır (28). Kolon kanserli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada KD'nin düşük tümör ağırlığı ve düşük IL-6 seviyesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). Kolorektal kanser risk faktörleri arasında yer alan inflamatuvar bağırsak hastalıklarının etiyojisi incelendiğinde pro-inflamatuar sitokinlerin büyük rol oynadığı görülmüştür. Özellikle TNF- α hücre proliferasyonunda, apoptozunda ve varlığını sürdürmesinde etken bir inflamatuvar yanıt düzenleyicisi olduğu için bağırsak sağlığının korunmasında ve inflamasyonunun patogeneğinde ana düzenleyicilerden biri olarak kabul edilmektedir (29-32).

Dördüncü evre kolorektal kanserli kemoterapi alan bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada bireylere yeni bir KD protokolü uygulanmıştır. Bireylere ilk hafta 10 g karbonhidrat, 140 g lipid, 60 g protein verilmiş, 2. hafta ve 3. aya kadar 20 g karbonhidrat 120-140 g lipid, 70 g protein verilmiştir. 3. aydan sonrasında ise her öğünde 10 g karbonhidrat olacak şekilde toplamda günlük 30 g karbonhidrat

tüketmeleri istenmiştir. Diyetle orta zincirli yağ asiti (MCT)(50-80 g/gün) ve MCT içerikli ketojenik enteral beslenme ürünü (Ketonformula® 817-B) (30g/gün) kullanılmıştır. Gerekli vitamin ve mineraller de takviye yoluyla sağlanmıştır. 3 ayın sonunda bireylerin tümör dokusunu analiz etmek için PET-CT çekildiğinde 58 yaşında karaciğere çoklu metastaz yapmış erkek bireyin hem ileusunda hem de karaciğerindeki tümör dokularında anlamlı ölçüde azalmalar olduğu görülmüştür (6).

Ketojenik Diyetin Kolorektal Kanserde Kaşeksi Üzerine Etkisi

Kanser tedavisi gören bireylerde meydana gelen ağırlık kaybı (özellikle kaslarda) hastalığın prognozunun kötüleşmesine bununla birlikte yaşam kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır (33). Kaşeksi, kanser ve inflamasyon, böbrek ve kronik kalp yetmezliği gibi hastalıklarla ilişkili olan iskelet kası ve adipoz dokuda ciddi kayıpların meydana gelmesiyle karakterize çok etmenli bir durumdur (34). Kaşeksi durumunda bireylerde genel olarak bozulmuş immün sistem, halsizlik, yorgunluk, mide bulantısı, fiziksel işlevlerde

yavaşlama, anoreksi ve bozulmuş yaşam kalitesi gözlenmektedir (35). Kaşeksinin etki mekanizması incelendiğinde, IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin, ubikuitin-proteazom yolunu aktifleştirerek kas yıkımına destek verdiği görülmüştür (36). Kaşeksi kolorektal kanserde oldukça sık görülen bir durumdur. Bireylerin vücut ağırlığında son 6 ayda meydana gelen %5'ten fazla kaybın olduğu tanı kriterlerine göre kolorektal kanserde kaşeksi prevalansı %50 olarak bilinmektedir (37).

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN), kanserli bireyler için tümör türüne bakılmaksızın genellikle kaşeksi durumunu önlemek amacıyla 1-1,5 g/kg/gün protein alımı önermektedir (38) ancak ketojenik diyet uygulanan bireye bu miktarda protein önerilmemektedir. Ketojenik diyet protokolü uygulayacak hastanın 1-1,5 g/kg/gün protein tüketmesi, aminoasitlerin metabolizmada sitrik asit döngüsüne katılarak glukoneogenezi başlatmasına ve beraberinde glikoz üretiminin gerçekleşmesine sebep olacaktır. Bu durum hücrelerin enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanmasına engel olacaktır ve

metabolizmada gerçekleşmesi istenen aktivasyon gerçekleşmeyecektir (39).

Ketojenik diyet uygulanan bireylerin yalnızca tümör dokularında değişiklikler meydana gelmemekle birlikte bireylerin vücut kompozisyonuna da etki etmektedir. Yapılan çalışmalarda medikal tedavinin yanında uygulanan KD'nin yağsız vücut kütlelerini arttırdığı gözlenmiştir. Yağsız vücut kütleindeki artış, tedavinin etkinliğini ve yaşam kalitesini arttırmaktadır (40, 41). Kolon kanserli fareler üzerinde yapılan bir çalışmada 21 gün boyunca deneklere MCT ve ketojenik enteral beslenme ürünü (Ketonformula® 817-B) *ad libitum* olarak verilmiştir. Çalışmanın sonunda vücut ağırlığının ve kas kütlelerinin korunduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, bu durumun MCT'den kaynaklandığını düşünmektedir (29). Orta zincirli yağ asitlerinin (MCT) büyüme hormonu salgısını ve iştahı arttıran bir peptid hormonu olan açil-ghrelin düzeylerini arttırdığı gözlenmiştir (42, 43). Ghrelinin aktifleşmesi için MCT'de bulunan yağ asitlerinden biri olan oktanoik asitle modifiye edilmesi gerekmektedir. MCT'nin dolaylı yoldan iştah arttırması kanser kaşeksisinde tedavi edici bir

yöntem olarak düşünülmektedir (44). Ketojenik diyet ve kaşeksi üzerine yapılan bir çalışmada ise kanserle ilişkili ağırlık kaybında KD'nin önleyici faktör olduğu bulunsa da kas kütlesine herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Ketojenik diyetin kaşeksi üzerindeki etkinliğinin kesinleşmesi için medikal tedavi ile birlikte uygulanan KD protokolünün daha çok desteklenmesi gereklidir (29).

Ketojenik Diyet Uygulanırken Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Bireylere KD protokolü uygulanırken dikkat edilmesi gereken birkaç husus vardır. Bu diyetin enerjiiyi yağlardan sağladığı düşünüldüğünde beslenme tedavisine başlamadan önce yağ asiti metabolizması ve organik asidüri için idrar ve/veya kan testleri gereklidir. Yağ asiti metabolizma bozuklukları arasında karnitin eksikliği (birincil), karnitin palmitoiltransferaz I veya II eksikliği, karnitin translokaz eksikliği, beta-oksidasyon kusurları, piruvat karboksilaz eksikliği ve porfiriye içerir. Ayrıca böbrek taşı varlığı, dislipidemi, karaciğer hastalığı, gelişme geriliği, gastroözofageal reflü, zayıf oral alım, kabızlık,

kardiyomiyopati ve kronik metabolik asidoz durumları da değerlendirmeye alınmalıdır (10). Ketozis durumunu tespit etmek için idrar ve/veya serum değerleri takip edilmelidir. Üriner keton cisimleri ölçümü daha yaygın bir analiz olmasına rağmen serum düzeylerine göre daha düşük değerdedir. Serum analizleri kantitatif olmakla birlikte ketozis ölçümünde daha iyi genel bir ölçüdür (45).

Amerika Kanseri Derneği (ACS) kanserden kurtulan bireyler için günde en az 2,5 porsiyon meyve ve sebze alımı önermektedir (46). Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu (IKDSG) ve epilepsili hastalar için yayımlanan kılavuzun da önerdiği gibi kısa süreliğine alınan multivitamin ve mineral (iz mineraller) takviyeleri, kalsiyumun D vitamini ile birlikte alınması KD örüntüsünde bulunmayan bazı besin öğeleri eksikliklerini gidermektedir (47, 48).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ketojenik diyet ve kolorektal kanser üzerine in vivo ve in vitro modellerde yapılan çalışmaların sonuçlarına göre tümör hücrelerinin enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanmaya mecbur

kaldığı görülmüştür. Buna bağlı olarak kanser dokularında anlamlı ölçüde küçülmeler meydana geldiği, hastalığın seyirinde iyileşmeler yaşanabildiği gözlenmiştir. Warburg etkisini de göz önüne alarak glikozun tümör hücreleri tarafından daha fazla ve verimsiz kullanılıp proliferasyonda artışa sebep olması bu süreç için ketojenik diyeti daha işlevsel kılabilir. Keton cisimlerinin anti-inflamatuar özelliğe sahip olması kanser patolojisi için oldukça büyük bir öneme sahiptir. Ayrıca kolorektal kanserde önemli bir yeri olan kaşeksi durumuna da olumlu etkileri olmuştur ancak gözlenen bu olumlu çalışma sonuçlarının yanında uzun süreli uygulanan KD'nin birtakım komplikasyonlara da (GİS ağrıları, hiperlipidemi, hipoglisemi vb.) sebep olabileceği göz önüne alınmalıdır. Bununla birlikte çalışmaların çoğu hayvan modelleri üzerinde yürütülmüştür ve kolorektal kanserli hastalara uygulanan KD müdahale çalışmaları oldukça kısıtlıdır. Bu sebeple bu diyet modelinin potansiyel etkisinin incelenmesi, uygulanacak sürenin belirlenmesi ve ilerleyen dönemde klinikte uygulanabilir hale gelmesi için bireyler üzerinde yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazarların Katkısı / Authors Contributions:

Tasarım: NK, IK; Planlama: NK, IK; Makalenin yazımı: NK, IK; Eleştirel gözden geçirme: NK, IK.

Çıkar çatışması / Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

▪ The authors declare that they have no conflict of interest.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Greef B, Smyth E. Colorectal cancer. *Med (United Kingdom).* 2022; 51:61-64. doi: 10.1016/j.mpmed.2022.10.014.
3. Boland CR, Yurgelun MB, Mraz KA, Boland PM. Managing gastric cancer risk in lynch syndrome: controversies and recommendations. *Fam Cancer.* 2022;21(1):75-78. doi:10.1007/s10689-021-00235-3
4. Costa RGF, Caro PL, de Matos-Neto EM, et al. Cancer cachexia induces morphological and inflammatory changes in the intestinal mucosa. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(5):1116-1127. doi:10.1002/jcsm.12449
5. Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-1196. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017
6. Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, et al. Promising Effect of a New Ketogenic Diet Regimen in Patients with Advanced Cancer. *Nutrients.* 2020;12(5):1473. Published 2020 May 19. doi:10.3390/nu12051473
7. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-281. doi:10.3322/caac.21457
8. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [published correction appears in *JAMA.* 2016 Aug 2;316(5):545] [published correction appears in *JAMA.* 2017 Jun 6;317(21):2239]. *JAMA.* 2016;315(23):2564-2575. doi:10.1001/jama.2016.5989
9. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients.* 2019;11(1):164. Published 2019 Jan 14. doi:10.3390/nu11010164
10. Oliveira CLP, Mattingly S, Schirrmacher R, Sawyer MB, Fine EJ, Prado CM. A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118(4):668-688. doi:10.1016/j.jand.2017.02.003
11. Warburg O, Wind F, Negelein E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol.* 1927;8(6):519-530. doi:10.1085/jgp.8.6.519

12. Liberti M V., Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *Trends Biochem Sci.* 2016 Mar 1;41(3):211–8. doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001
13. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(12):1641-1674. doi:10.1007/BF01249629
14. Klement RJ, Kämmerer U. Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer?. *Nutr Metab (Lond).* 2011;8:75. Published 2011 Oct 26. doi:10.1186/1743-7075-8-75
15. McDonald TJW, Cervenka MC. The Expanding Role of Ketogenic Diets in Adult Neurological Disorders. *Brain Sci.* 2018;8(8):148. Published 2018 Aug 8. doi:10.3390/brainsci8080148
16. Woolf EC, Syed N, Scheck AC. Tumor Metabolism, the Ketogenic Diet and β -Hydroxybutyrate: Novel Approaches to Adjuvant Brain Tumor Therapy. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:122. Published 2016 Nov 16. doi:10.3389/fnmol.2016.00122
17. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?. *Mol Metab.* 2020;33:102-121. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.026
18. Yin JX, Maalouf M, Han P, et al. Ketones block amyloid entry and improve cognition in an Alzheimer's model. *Neurobiol Aging.* 2016;39:25-37. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.018
19. Arora N, Mehta TR. Role of the ketogenic diet in acute neurological diseases. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;192:105727. doi:10.1016/j.clineuro.2020.105727
20. Schwartz K, Chang HT, Nikolai M, et al. Treatment of glioma patients with ketogenic diets: report of two cases treated with an IRB-approved energy-restricted ketogenic diet protocol and review of the literature. *Cancer Metab.* 2015;3:3. doi:10.1186/s40170-015-0129-1
21. Chang HT, Olson LK, Schwartz KA. Ketolytic and glycolytic enzymatic expression profiles in malignant gliomas: implication for ketogenic diet therapy. *Nutr Metab (Lond).* 2013;10(1):47. Published 2013 Jul 5. doi:10.1186/1743-7075-10-47
22. Authier S, Tremblay S, Dumulon V, Dubuc C, Ouellet R, Lecomte R, et al. [^{11}C] acetoacetate utilization by breast and prostate tumors: a PET and biodistribution study in mice. *Mol Imaging Biol.* 2008;10(4):217–223. doi: 10.1007/s11307-008-0143-6.
23. Schroeder U, Himpe B, Pries R, Vonthein R, Nitsch S, Wollenberg B. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer.* 2013;65(6):843-849. doi:10.1080/01635581.2013.804579
24. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014;383(9927):1490-1502. doi:10.1016/S0140-6736(13)61649-9
25. Beyaz S, Mana MD, Roper J, et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors [published correction appears in *Nature*. 2018 Aug;560(7717):E26]. *Nature.* 2016;531(7592):53-58. doi:10.1038/nature17173
26. Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell.* 2020;183(7):1848-1866.e26. doi:10.1016/j.cell.2020.11.009
27. Dmitrieva-Posocco O, Wong AC, Lundgren P, et al. β -Hydroxybutyrate suppresses colorectal cancer. *Nature.* 2022;605(7908):160-165. doi:10.1038/s41586-022-04649-6
28. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?. *Mol Metab.* 2020;33:102-121. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.026
29. Nakamura K, Tonouchi H, Sasayama A, Ashida K. A Ketogenic Formula Prevents Tumor Progression and Cancer Cachexia by Attenuating Systemic Inflammation in Colon 26 Tumor-Bearing Mice. *Nutrients.* 2018;10(2):206. doi:10.3390/nu10020206
30. Annibaldi A, Meier P. Checkpoints in TNF-Induced Cell Death: Implications in Inflammation and Cancer. *Trends Mol Med.* 2018;24(1):49-65. doi:10.1016/j.molmed.2017.11.002
31. Gareb B, Otten AT, Frijlink HW, Dijkstra G, Kosterink JGW. Review: Local Tumor Necrosis Factor- α Inhibition in Inflammatory Bowel Disease. *Pharmaceutics.* 2020;12(6):539. Published 2020 Jun 11. doi:10.3390/pharmaceutics12060539
32. Ruder B, Atreya R, Becker C. Tumour Necrosis Factor Alpha in Intestinal Homeostasis and Gut Related Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):1887. Published 2019 Apr 16. doi:10.3390/ijms20081887
33. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer.* 2004;12(4):246-252. doi:10.1007/s00520-003-0568-z
34. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793-799. doi:10.1016/j.clnu.2008.06.013
35. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011:601434. doi:10.1155/2011/601434
36. Makarova EN, Yakovleva TV, Balyibina NY, et al. Pharmacological effects of fibroblast growth factor 21 are sex-specific in mice with the lethal yellow (Ay) mutation. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii.* 2020;24(2):200-208. doi:10.18699/VJ20.40-o
37. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17105. Published 2018 Jan 18. doi:10.1038/nrdp.2017.105
38. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition* 40 (2021) 2898-2913.
39. de Souza RJ, Swain JF, Appel LJ, Sacks FM. Alternatives for macronutrient intake and chronic disease: a comparison of the OmniHeart diets with popular diets and with dietary recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(1):1-11. doi:10.1093/ajcn/88.1.1
40. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes.* 2016;9:143. Published 2016 Mar 5. doi:10.1186/s13104-016-1959-9
41. Breitskreutz R, Tesdal K, Jentschura D, Haas O, Leweling H, Holm E. Effects of a high-fat diet on body composition in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(19-20):685-692. doi:10.1007/s00508-005-0455-3
42. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology.* 2005;146(5):2255-2264. doi:10.1210/en.2004-0695
43. Ashitani J, Matsumoto N, Nakazato M. Effect of octanoic acid-rich formula on plasma ghrelin levels in cachectic patients with chronic respiratory disease. *Nutr J.* 2009;8:25. Published 2009 Jun 16. doi:10.1186/1475-2891-8-25

44. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999;402(6762):656-660. doi:10.1038/45230
45. Galvin RD, Harris JA, Johnson RE. Urinary excretion of beta-hydroxybutyrate and acetoacetate during experimental ketosis. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*. 1968;53(2):181-193. doi:10.1113/expphysiol.1968.sp001958
46. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2013 May;63(3):215]. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):243-274. doi:10.3322/caac.21142
47. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-317. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x
48. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol*. 2016;16(3):208-214. doi:10.1136/practneurol-2015-001288