

Research Article / Araştırma Makalesi

Kanser Hastalarında Akdeniz Diyetine Uyumun İnflamasyon ve Nüks Üzerine Olan Etkisi

The Effect of Adherence to Mediterranean Diet on Inflammation and Recurrence in Cancer Patients

¹Arif Hakan Önder, ²Nilgün Seremet Kürklü

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Antalya, Türkiye

Özet: Sistemik inflamasyon ve oksidatif stresin kanserin gelişimi ve ilerlemesi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Akdeniz diyetinin kanser üzerine olan etkisinin bu parametreler üzerinden olduğunu gösteren bazı çalışmaları bulunsa da bu ilişki hale net olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, kanser hastalarında Akdeniz diyetine uyum ile sistemik İnflamasyon belirteçleriyle olan ilişkiyi ortaya koymak ve bu hastalardaki nüks veya progresyon üzerine olan etkisini incelemektir. Bu amaçla Mart 2021 ile Mayıs 2021 tarihleri arasında takip ve tedavi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran 102 kanser hastası değerlendirilmiştir. Hastalar aktif onkolojik tedavi alıp almamasına göre ayrılmıştır. Akdeniz diyetine uyum; Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği ([Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)]) anketi ile değerlendirilmiştir. Hastaların inflamasyon durumlarının değerlendirilmesinde ise sistemik inflamasyon indeksi ve HALP skoru kullanılmıştır. Ayrıca inflamasyon ve nüks sonuçlarına etki edebilecek Charlson Komorbidite indeksi de hastalarda değerlendirilmiştir. Hastalarda tedavi almayan gruptaki bireylerin MEDAS skor ortalamasının (7.4±2.41) tedavi alan gruptaki bireylerin MEDAS skor ortalamasına (6.3±1.78) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.05). İnflamasyon belirteçleri üzerine yapılan analizde ise Akdeniz diyetine uyum sağlamayan bireylerin Akdeniz diyetine uyum sağlayan bireylere göre C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve SII skorları daha yüksek, HALP skorlarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.05). Yapılan univariate ve multivariate analizler sonucunda CRP (OR 0.97, %95 CI 0.95-0.99, p=0.006) ve nüks varlığı (OR 0.07, %95 CI 0.01-0.45, p=0.005) diğer faktörlerden bağımsız olarak Akdeniz diyetiyle ilişkili olarak saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamızda Akdeniz diyetine uyumun bir inflamasyon belirteci olan CRP ile ve nihayetinde hastalığın nüks veya progresyonu ile ters ilişki olduğu gösterilmiştir.

Ahtar Kelimeler: Akdeniz diyeti, İnflamasyon, Neoplazm, Nüks

Abstract: Systemic inflammation and oxidative stress are known to have an effect on the development and progression of cancer. Although there are some studies showing that the effect of the Mediterranean diet on cancer is through these parameters, this relationship has still not been clearly determined. Therefore, the aim of this study was to reveal the relationship between adherence to the Mediterranean diet and systemic inflammation markers in cancer patients and to examine its effect on relapse or progression in these patients. For this purpose, 102 cancer patients who applied to University of Health Sciences Antalya Education and Research Hospital Medical Oncology Department outpatient clinic for follow-up and treatment between March 2021 and May 2021 were evaluated. Patients were divided according to whether they received active oncological treatment or not. Adaptation to the Mediterranean diet; Evaluated by the Mediterranean diet adherence scale ([Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)]) questionnaire. Systemic inflammation index and HALP score were used to evaluate the inflammation status of the patients. In addition, Charlson Comorbidity index, which may affect the results of inflammation and recurrence, was also evaluated in patients. It was detected that the mean MEDAS score (7.4±2.41) of the individuals in the untreated group was significantly higher than the MEDAS score average (6.3±1.78) of the individuals in the treated group (p<0.05). In the analysis on inflammation markers, it was detected that individuals who did not adhere to the Mediterranean diet had higher CRP levels and SII scores, and lower HALP scores than those who did adhere to the Mediterranean diet (p<0.05). As a result of univariate and multivariate analyzes, CRP (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99, p=0.006) and presence of relapse (OR 0.07, 95% CI 0.01-0.45, p=0.005) were found to be associated with the Mediterranean diet, independent of other factors. In conclusion, our study showed that adherence to the Mediterranean diet was inversely related to CRP, an inflammation marker, and ultimately to the recurrence or progression of the disease. As a result of univariate and multivariate analyzes, CRP (OR 0.97, 95% CI 0.95-0.99, p=0.006) and presence of recurrence or progression (OR 0.07, 95% CI 0.01-0.45, p=0.005) were associated with adherence to the Mediterranean diet, regardless of other factors. found to be related. In conclusion, our study showed that adherence to the Mediterranean diet was inversely related to CRP, an inflammation marker, and ultimately to the recurrence or progression of the disease.

Keywords: Mediterranean diet, İnflamasyon, Neoplasm, Recurrence

Received 15.04.2023

Accepted 12.06.2023

Online published 14.06.2023

ORCID ID of the authors: AHÖ [0000-0002-0121-5228](https://orcid.org/0000-0002-0121-5228), NSK. [0000-0003-1394-0037](https://orcid.org/0000-0003-1394-0037)

Correspondence: Arif Hakan ÖNDER- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği,
Antalya, Türkiye e-mail: dr_hakanonder@hotmail.com

1. Giriş

Kanser, tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda kanser ölümlerinde gözlenen azalma eğilimine rağmen, hala dünya çapında ikinci en yaygın ölüm nedenidir (1). Dünya Kanser Araştırma Fonu 2020 yılında dünyada tahminen 18.1 milyon kanser hastasının olduğu ve en sık görülen kanser türlerinin akciğer (%12.5), meme (%12.2) ve kolorektal (%10.7) kanseri olduğunu bildirmiştir (2). Kanser bireyler, aileler, toplum ve sağlık sistemleri üzerinde fiziksel, duygusal ve finansal yük oluşturarak tüm dünyada artış göstermeye devam etmektedir. Büyüyen bu küresel yük ile kanserin önlenmesi, 21. yüzyılın en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir (1).

Bireysel ve çevresel (genetik, radyasyon vb.) özelliklerden bağımsız olarak kanserlerin %90'dan fazlasının patogenezinin obezite, alkol ve sigara kullanımı, düşük sebze-meyve tüketimi, sedanter yaşam tarzı, enfeksiyöz ajanlar ve çevre kirliliği gibi değiştirilebilir risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3,4). Dengesiz beslenme ve obezitenin sigaradan sonra kanserin başlamasındaki ana risk faktörlerinden olduğu belirtilmektedir. Beslenme alışkanlıklarında yapılacak olumlu değişikliklerin kanserin başlamasını önlemeye %30-50 katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir (5).

Akdeniz diyeti meyve, sebze, sert kabuklu yemişler, baklagiller, balık, tam tahıl ve zeytinyağı tüketiminin yüksek; kırmızı et, yumurta, süt ve işlenmiş et ürünleri tüketiminin düşük olduğu bir diyet modelidir (6). Diyetin temelinde tüketimin yüksek olduğu besinlerin enerji yoğunluğunun, glisemik indeksinin ve glisemik yükünün düşük olmasına ek olarak posa, omega 3 ve tekli doymamış yağ asitleri ile A, C, E ve selenyum gibi besin öğelerini yüksek miktarda içermesi yer almaktadır (7). Yüksek posa alımı bağırsak mikrobiyotasının bileşimini modüle ederek ve bağırsıklık fonksiyonlarını düzenleyen kısa zincirli yağ asitleri üretimini sağlayarak immuniteyi desteklemektedir (8). Akdeniz diyetinde yüksek miktarda bulunan antioksidan vitamin ve mineraller ile karotenoidler, flavonoidler

ve resveratrol gibi biyoaktif bileşenler oksidatif stresi önleyerek mutasyon gelişimini engellemekte; NF- κ B aktivasyonunu, DNA onarımını sağlayan ve antioksidan enzimlerin sentezini arttırmaktadır (9). Aynı zamanda bu bileşenler proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki de göstermektedir (10). Kısacası Akdeniz diyeti kanserde görülen oksidatif stres, kronik inflamasyon, hücre döngüsü regülasyonunda değişiklik ve proonkogenlerin deregülasyonu gibi anahtar süreçlerin yönetimini sağlayarak kanser üzerine olumlu etki göstermektedir (10,11).

Sistemik inflamasyon ve konağın immün yanıtı arasındaki etkileşim çeşitli malignite türlerinin başlaması, gelişmesi, ilerlemesi ve sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu nedenle sistemik inflamatuvar yanıtın göstergelerinden olan periferik lökositler, nötrofiller, lenfositler, trombositler ve akut faz proteinleri kanser prognozunda önemi belirteçler olarak kabul edilmektedir (12-14). Sistemik inflamatuvar indeksi (Sİİ) periferik lenfosit, nötrofil ve trombosit sayıları ile hesaplanan bir indekstir. Sistemik inflamatuvar indeksin yüksek prognostik değeri bazı kanser türleri için doğrulandığından, lokal immün yanıtı ve sistemik inflamasyonu değerlendirmek için kullanılabilir (13,15-17). Benzer şekilde son yıllarda hemoglobin, albümin, lenfositler ve trombosit düzeylerinden hesaplanan HALP adlı yeni bir inflamasyon indeksi tanımlanmıştır (18). HALP skorunun da birçok kanser türü için prognozu öngören bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (19-20). Yirmi sekiz çalışmanın (n= 13038) dahil edildiği bir sistematik derleme ve metaanalizde düşük HALP skorunun kansere bağlı azalmış sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (21). Bu çalışmada kanser hastalarının Akdeniz diyetine uyumlarının sistemik inflamasyon belirteçlerine ve nüks üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki bu çalışma kanser tanısı olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniğinde takip edilen ve 01.03.2021 – 01.05.2021 tarihleri arasında takip ve tedavi amaçlı onkoloji polikliniğe başvurmuş çalışmaya katılmayı kabul eden 102 kanser hastası ile yürütülmüştür. Aktif enfeksiyonu olan, enteral veya paranteral destek alan, aktif onkolojik tedavi alırken kontrol altında olmayan ve takip veya tedavileri kliniğimizde düzenli olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bireyler ile yapılan ilk poliklinik görüşmesinde bireylerin genel özellikleri, komorbidite durumları, hastalık (tür, nüks vb.) ve tedavi bilgileri anket formuna kaydedilmiştir. Komorbiditenin değerlendirilmesinde de Charlson Komorbidite puanlama sistemi kullanılmıştır (22). Bireylerin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümleri Dünya Sağlık Örgütü'nün tarafından daha önceden önerilen yöntemler kullanılarak yapılmış olup beden kitle indeksleri (BKİ) [$\text{vücut ağırlığı (kg)}/\text{boy (m)}^2$] hesaplanmıştır. Bireylerin BKİ'sinin 18.5 kg/m^2 altında olması zayıf, 18,5-24,9 kg/m^2 arası normal, 25,0-29,9 arası hafif şişman, 30 ve üzeri ise şişman olarak değerlendirilmiştir (23).

Bireylerin inflamasyon durumlarının değerlendirilmesinde sistemik inflamasyon indeksi ve HALP skoru kullanılmıştır. Sistemik inflamasyon indeksi (Sİİ) [$\text{Nötrofil} \times \text{Trombosit}/\text{Lenfosit}$], HALP skoru ise [$\text{Hemoglobin} \times \text{Albumin} \times \text{Lenfosit}/\text{Trombosit}$] formüllerine göre hesaplanmıştır (13,18). Akdeniz diyetine uyum, Martínez-González ve ark. (24) tarafından geliştirilen ve 2019 yılında Türkçe geçerlik güvenilirliği yapılan Akdeniz diyeti bağlılık ölçeği ([Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS)]) ile değerlendirilmiştir. Ölçekte besin tüketim sıklığı ile ilgili 12, besin tüketim alışkanlıkları ile ilgili 2 soru olmak üzere toplam 14 soru bulunmaktadır. MEDAS puanlama aralığı 0-14 puan olup, 0-6 puan Akdeniz diyetine uyumun olmadığını, ≥ 7 Akdeniz diyetine kabul edilebilir derece uyumunun olduğunu, 9

ve üzerinde olması ise bireyin Akdeniz diyetine sıkı uyumunun olduğunu göstermektedir (25). Bu çalışmada Akdeniz diyetine uyumu uyum var/uyum yok olarak iki kategoride incelenmiş olup MEDAS skorunun <7 puan olması Akdeniz Diyetine uyumun olmadığını, ≥ 7 olması ise Akdeniz diyetine uyumunun olduğu şeklinde sınıflandırılmıştır.

Hastalar onkolojik sonuçları kaydedildi. Takip veya tedavi sırasında onkolojik hastalıklarının tekrarlaması veya mevcut onkolojik durumundaki ilerleyen hasta oranı; "nüks" veya "progresyon" oranı olarak tanımlanmıştır. "Mortalite" bir sonlanım noktası olup, genel sağ kalımı gösteren önemli bir parametredir. Çalışmada takip süresi içinde ölen hasta oranı Mortalite oranı olarak verilmiştir.

İstatistiksel analizlerin tümünde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (\bar{X}), standart sapma (SS) değerleri ile sunulmuştur. Akdeniz diyetine uyuma göre gruplandırılan bireylerin BKİ, komorbidite ve inflamasyon indeksleri arasındaki ilişki normal dağılımın sağlandığı durumlarda independent-t test, normal dağılımın olmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Akdeniz diyeti ile bazı parametrelerin ilişkisini belirlemek için önce univariate analiz yapılmış ve anlamlı çıkan ilişkilerin ise multivariate analizleri yapılarak bağımsız değişkenler tespit edilmiştir.

3. Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Bireylerin yaş ortalamasının $61,7 \pm 10,67$ yıl olduğu, kadın ve erkeklerin sayısının benzer olduğu görülmüştür. En fazla görülen kanser türlerinin Genitoüriner sistem kanserleri ile meme kanseri olduğu, bireylerin üçte birinden fazlasının tanı aldığı zaman üçüncü evrede olduğu belirlenmiştir. Çalışma başlangıcında bireylerin çoğunluğunun (%64,7) aktif tedavi aldığı, bu bireylerden yaklaşık yarısının (%45,5) metastatik kemoterapi aldığı saptanmıştır. Bireylerin %76,5'inin kanser dışında da bir hastalığının olduğu ve hipertansiyonun (%57,8) en sık görülen

hastalık olduğu tespit edilmiştir. BKİ sınıflamasına göre çalışmaya katılan bireylerin yaklaşık üçte ikisinin hafif şişman ve şişman (sırasıyla %41,2 ve %27,5) olduğu ve tüm bireylerin BKİ ortalamasının da $26.9 \pm 4.71 \text{ kg/m}^2$ olduğu belirlenmiştir. Bireylerin MEDAS skoru ortalaması ise 6.7 ± 2.08 puan olarak bulunmuştur.

Şekil 1’de bireylerin tedavi alma gruplarına göre Akdeniz diyetine uyum skorlarının ortalaması verilmiştir. Tedavi almayan gruptaki bireylerin MEDAS skor ortalamasının (7.4 ± 2.41) tedavi alan gruptaki bireylerin MEDAS skor ortalamasına (6.3 ± 1.78) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$).

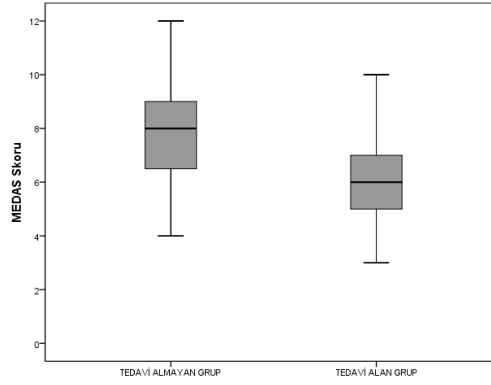
Hastalarımızın takipte hastalıklarının tekrarlaması veya tedavi sırasında ilerlemesi

olarak kabul edilen Nüks veya Progresyon olan hasta 60 (%58.8) iken, çalışma sonrası izlemde Mortalite ile sonuçlanan hasta ise 49 (%48) hasta idi.

Tedavi alma durumuna göre Akdeniz diyetine uyumu olan ve olmayan bireylerin BKİ, komorbidite ve inflamasyon durumları Tablo 2’de sunulmuştur. Akdeniz diyetine uyum durumuna göre tedavi almayan hastalar gruplandırıldığında, Akdeniz diyetine uyumu olmayan hastaların, uyumu olan hastalara göre anlamlı olarak CRP düzeyi ve Sİİ skoru daha yüksek iken, HALP skoru daha düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Bunun dışında BKİ ve Charlson komorbidite indeksi puanları arasında ise Akdeniz diyetine uyum durumuna göre bir ilişki saptanmadı.

Tablo 1. Bireylerin Genel Özellikleri

| | |
|---|------------|
| Yaş (yıl) (X ± SD) | 61,7±10,67 |
| Cinsiyet (n %) | |
| Kadın | 54 (52,9) |
| Erkek | 48 (47,1) |
| Eğitim (n %) | |
| İlkokul | 23 (22,6) |
| Ortaokul | 21 (20,6) |
| Lise | 29 (28,4) |
| Üniversite | 29 (28,4) |
| Kanser türü (n %) | |
| Meme | 25 (24,5) |
| Gastrointestinal | 19 (18,7) |
| Akciğer | 15 (14,7) |
| Genitoüriner sistem | 29 (28,4) |
| Diğer (başboyun, melanom, beyin vb.) | 14 (13,7) |
| Tamda evre (n %) | |
| Evre 1 | 2 (2,0) |
| Evre 2 | 30 (29,4) |
| Evre 3 | 38 (37,3) |
| Evre 4 | 32 (31,4) |
| Aktif Tedavi (n %) | 66 (64,7) |
| Metastatik hormonal tedavi | 12 (18,2) |
| Kemoradyoterapi | 2 (3,0) |
| Adjuvan KT | 3 (4,5) |
| Metastatik KT | 30 (45,5) |
| İmmunoterapi | 13 (19,7) |
| İmmunoterapi + KT | 1 (1,5) |
| Adjuvan hormonoterapi | 5 (7,6) |
| Nüks/Progresyon (n %) | 60 (58,8) |
| Mortalite (n %) | 49 (48,0) |
| Komorbidite (n %) | 78 (76,5) |
| Hipertansiyon | 59 (57,8) |
| Koroner arter hastalığı | 30 (29,4) |
| Tiroid hastalıkları | 24 (23,5) |
| Diyabet | 21 (20,6) |
| KOAH-astım | 21 (20,6) |
| Charlson komorbidite puanı (X ± SD) | 6,2±3,21 |
| Beden kitle indeksi (kg/m^2)(X ± SD) | 26,9±4,71 |
| Beden kitle indeksi sınıflandırma (n %) | |
| Zayıf | 2 (2,0) |
| Normal | 30 (29,4) |
| Hafif şişman | 42 (41,2) |
| Şişman | 28 (27,5) |
| MEDAS Skoru (X ± SD) | 6,7±2,08 |



Şekil 1. Bireylerin Tedavi Alma Durumlarına Göre Akdeniz Diyetine Uyum Skorları

Tablo 2. Tedavi Alma Durumuna Göre Akdeniz Diyetine Uyumu Olan ve Olmayan Bireylerin BKİ, Komorbidite ve İnflamasyon Durumları

| | Tedavi Alan Grup | | Tedavi Almayan Grup | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Akdeniz Diyetine Uyum Yok (n=41) | Akdeniz Diyetine Uyum Var (n=25) | Akdeniz Diyetine Uyum Yok (n=9) | Akdeniz Diyetine Uyum Var (n=27) |
| BKİ | 26,6±5,55 | 27,7±3,82 | 26,6±5,45 | 26,9±3,94 |
| Charlson komorbidite puanı | 7,2±3,13 | 6,4±3,14 | 6,3±4,01 | 4,4±2,51 |
| CRP | 79,0±27,90 | 51,9±25,02 | 68,4±30,99 | 67,6±26,17 |
| Sİİ skoru | 1084,40±560,00 | 666,1±271,29 | 860,5±375,66 | 844,8±347,98 |
| HALP skoru | 1,9±0,75 | 2,5±1,41 | 2,9±1,91 | 2,5±1,54 |

*Independent t test, $p < 0,05$ **Mann-Whitney U Testi, $p < 0,05$

Univariate analizde ise Tablo 3'teki değişkenler Akdeniz diyetine uyumla istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur, Multivariate analize tüm bu değişkenler dâhil edildiğinde, CRP (OR 0,97, %95 CI 0,95-

0,99, $p=0,006$) ve nüks varlığı (OR 0,07, %95 CI 0,01-0,45, $p=0,005$) diğer faktörlerden bağımsız olarak Akdeniz diyetiyle ilişkili olarak saptanmıştır.

Tablo 3. Akdeniz diyetine uyum ile ilişkili parametrelerin Univariate ve Multivariate analizleri

| Variable | Univariate | | | Multivariate | | |
|--------------------------------|------------|-----------|--------|--------------|------------------|--------------|
| | OR | 95% CI | p | OR | 95% CI | p |
| Kadın | 3,36 | 1,49-7,58 | 0,004 | 2,53 | 0,61-10,3 | 0,196 |
| Yaş | 0,95 | 0,92-0,99 | 0,015 | 0,95 | 0,86-1,05 | 0,339 |
| Charlson Komorbidite indeksi | 0,85 | 0,74-0,96 | 0,012 | 1,21 | 0,82-1,80 | 0,327 |
| Akciğer kanseri (vs diğerleri) | 0,19 | 0,05-0,74 | 0,016 | 0,35 | 0,04-2,69 | 0,314 |
| Meme kanseri | 3,25 | 1,22-8,68 | 0,019 | 0,49 | 0,08-3,02 | 0,447 |
| Kanser evresi | 0,59 | 0,36-0,96 | 0,034 | 0,37 | 0,13-1,08 | 0,070 |
| LDH | 0,99 | 0,98-1,00 | <0,001 | 0,99 | 0,98-1,00 | 0,629 |
| Albumin | 1,22 | 1,09-1,37 | 0,001 | 1,10 | 0,93-1,31 | 0,248 |
| Hemoglobin | 1,56 | 1,07-2,28 | 0,021 | 1,21 | 0,76-1,90 | 0,413 |
| CRP | 0,98 | 0,96-0,99 | 0,003 | 0,97 | 0,95-0,99 | 0,006 |
| Aktif tedavi | 0,20 | 0,08-0,50 | 0,001 | 1,35 | 0,27-6,69 | 0,707 |
| Nüks/progresyon | 0,06 | 0,02-0,17 | <0,001 | 0,07 | 0,01-0,45 | 0,005 |

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma MEDAS uyumunun, kanser hastalarındaki inflamasyon bulguları ve nihayetinde nüks veya progresyon durumuyla olan ilişkisini göstermesi açısından önemlidir. Başlangıç istatistiksel analizlerinde CRP, Sİİ ve HALP skoru gibi inflamasyonu gösteren analizlerin özellikle tedavi almayan grupta MEDAS uyumu ile ilişkisi mevcutken ileri incelemelerde bu parametrelerden özellikle CRP ile anlamlı korelasyon saptanmıştır. Sonuçta Akdeniz diyetine uyumun, nüks veya progresyon gelişimi açısından koruma gösterebildiği belirlenmiştir.

Dünyada yaklaşık her altı ölümden biri kanser kaynaklı olmakta ve önde gelen ikinci ölüm nedeni olarak belirtilmektedir. Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri erkeklerde en yaygın kanser türleriyken; meme, kolorektal, akciğer, serviks ve tiroid kanserleri kadınlarda en sık görülen kanserlerdir (1). Çalışmamıza katılan bireylerinde en sık görülen kanser türü meme ve genitoüriner sistem kanserleridir. Kanser ile birlikte bir veya daha fazla komorbiditeye sahip olmak kanser prognozunu etkileyebileyecek nedenlerden biridir (26). Kanser komorbiditelerin genellikle kanser etiolojisindeki ortak risk faktörleri ile ilişkili olan kronik hastalıklar olduğu bilinmektedir. Yaygın komorbid hastalıklar arasında obezite, diyabet ve metabolik sendrom, kardiyovasküler, karaciğer ve otoimmün hastalıklar yer almaktadır (27). Ülkemizde yapılan bir çalışmada kanser hastalarının yarısından fazlasında en az bir komorbiditeye sahip olduğu, başka bir çalışmada ise cerrahi onkoloji kliniğine yatırılan kanser hastalarında Charlson komorbidite indeksi ortalamasının toplamda 5.4 ± 3.1 olduğu belirlenmiştir (28,29). Bizim çalışmamızda da hastaların üçte ikisinin komorbiditesinin olduğu, en sık görülen komorbiditenin kardiyovasküler hastalıklar olduğu ve bireylerin Charlson komorbidite indeksi ortalamasının 6.2 ± 3.21 olduğu görülmüştür. Obezite de kanserde yaygın görülen komorbid hastalıklar arasındadır. Adipoz dokudan salgılanan adipokinler kanser oluşumunda önemli rol aldığından obezite bazı kanser türlerinin insidansı ile olumlu ilişki göstermektedir (30). Çalışmamıza katılan bireylerin yarısından

fazlasının hafif şişman ve şişman olduğu görülmektedir. Kanserde uygulanan tedavilerin vücut ağırlık kaybı ve kazanımı ile ilişkisi olduğu veya çalışmaya katılan bireylerin farklı kanser türlerine sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda bireylerin obezite durumları ile kanser arasında ilişki kurmak zor olsa da bireylerin çoğunluğunun hafif şişman ve şişman olması kanser ile obezite arasındaki pozitif ilişkiyi düşündürmektedir. Yeterli ve dengeli beslenme bazı tümörlerin insidansında önemli derecede azaltmada önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Bu nedenle diyet, kanser orjini için değiştirilebilir risk faktörleri arasında belirtilmektedir. Geleneksel Akdeniz diyeti daha düşük kanser riski ile ilişkilendirilmektedir (31). Baş boyun kanserli bireyler ile yapılan bir çalışmada bireylerin Akdeniz diyetine uyumları MEDAS skoru ile değerlendirilmiş olup bireylerin dörtte birinin Akdeniz diyetine uyumunun olmadığı belirlenmiştir (32). Kolorektal kanserli hastalar ile yürütülen başka bir çalışmada da bireylerin MEDAS skorlarının ortalama 8.6 puan olduğu saptanmıştır (33). Bizim çalışmamıza katılan bireylerin de MEDAS skoru ortalaması 6.7 ± 2.08 olduğu ve MEDAS skoruna göre bireylerin yaklaşık yarısının Akdeniz diyetine uyumun olmadığı tespit edilmiştir.

Kanser tedavileri hastaların besin alımını, iştah durumunu ve besinlerin vücutta kullanımını veya emilimini etkilemektedir. Özellikle kemoterapi uygulanan hastalarda bulantı, kusma, anoreksiya, mukozit, diyare ve konstipasyon gibi gastrointestinal sorunlar ile tat, koku değişiklikleri gibi besin tüketimini etkileyen yan etkilerle sıklıkla karşılaşmaktadır (34). Kemoterapi tedavisi alan kanser hastalarında Akdeniz diyetine olan uyumu inceleyen nitel bir çalışmada, bireylerin besin tercihlerinin Akdeniz diyet tipi ile uyumlu olmaması, kemoterapinin iştahsızlık ve ağız yaraları gibi yan etkilerinin olmasının Akdeniz diyetine bağlılığı azaltan etmenlerden olduğu vurgulanmıştır (35). Çalışmamızda da kemoterapi almayan grubun Akdeniz diyetine uyumlarının daha yüksek olması, Akdeniz diyetine olan bağlılığın

tedaviden etkilenmesinden kaynaklı labileceğini düşündürmektedir.

Kronik inflamasyon kanserin tüm aşamaları ile ilişkilendirilmektedir. İnflamasyon kanser başlangıç riskini arttırmakta, ilk genetik mutasyonu veya kanserin başlamasına yol açan epigenetik mekanizmayı destekleyerek kanser görülme riskini arttırmakta, tümörün ilerlemesini teşvik etmekte ve metastatik difüzyonu desteklemektedir (36). Tekli doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine ve omega-3'ün omega-6 çoklu doymamış yağ asidine oranın yüksek olduğu, meyve, sebze, baklagiller ve tam tahıl gibi besinlerin bulunduğu geleneksel Akdeniz diyet modelinin birçok gözlemsel ve girişimsel çalışmada tipik Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa diyet modelleriyle karşılaştırıldığında antiinflamatuvar etki gösterdiği ve klinik uygulamalarda kronik inflamasyonu azaltmak için tercih edilen diyet modeli olduğu belirtilmektedir (37,38). Subklinik inflamasyonun en iyi çalışılmış belirteci olan C-reaktif protein (CRP), karaciğerde interlökin-6'nın uyarılmasıyla sentezlenen bir akut faz inflamatuvar reaktandır. CRP düzeyleri, kanserde meydana gelenler de dahil olmak üzere devam eden herhangi bir inflamatuvar yanıtın minimal invaziv bir indeksi olarak uzun süredir kullanılmaktadır. Tümörler büyüdükçe ve metastaz yaptıkça, normal doku bütünlüğünü ve homeostazi etkilemekte ve vücuda akut faz inflamatuvar yanıtı tetiklemesi için sinyal vermektedir (39). Akdeniz diyetine bağlılık ile subklinik inflamasyonun bir belirteci olarak CRP seviyeleri arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda Akdeniz diyetine bağlılık ile CRP düzeyi arasında ters bir ilişki saptanmıştır (40-44). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda düşük dereceli inflamasyonda ortaya çıkan hücresel biyobelirteçlerinden trombosit ve lökosit düzeylerinin azalmasının geleneksel Akdeniz diyetinin polifenoller ve lif yönünden zengin olması ile doğrudan bağlantılı olduğu, Akdeniz diyetine uyum arttıkça trombosit/lenfosit oranının azaldığı tespit edilmiştir (45,46). Bizim çalışmamızda da tedavi alan grupta Akdeniz diyetine uyumu olan bireylerin CRP düzeylerinin ve SII skorlarının daha düşük, HALP skorlarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Akdeniz diyetine bağlılık genel mortalite ve kansere özgü mortalite dahil olmak üzere çeşitli sağlık sonuçlarının insidansında azalma ile ilişkilendirilmiştir (7,47-48). Yapılan prostat kanserli bireyler ile yapılan çalışmalarda Akdeniz diyetine bağlılığının 10 yıllık takipte daha yüksek sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu, Akdeniz diyetine uyumu daha yüksek olan bireylerde mortalite oranlarının %22 daha düşük olduğu belirlenmiştir (48,49). Başka bir çalışmada kolorektal kanserli bireylerin Akdeniz diyetine uyum skorlarındaki her 1 puanlık artışın mortalite riskini 0.88 kat arttırdığı saptanmıştır (50). Meme kanserli hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışmada ise Akdeniz diyetine uyumun daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğu, 15 yıllık genel sağ kalımın sırasıyla yüksek uyum gösterenlerde %63.1, düşük uyum gösterenlerde ise %53.6 olduğu saptanmıştır (51). Bizim çalışmamızda farklı kanser tiplerinde yapılması nedeniyle direkt sağ kalım analizi yapılamamış olsa da, hastaların nüks veya progresyon durumunun diğer faktörlerden ve kanser alt tiplerinden bağımsız olarak Akdeniz diyetiyle olan ilişkisi anlamlı bulunmuştur (OR 0.07, %95 CI 0.01-0.45, p=0.005).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. İlk sınırlılığımız Akdeniz diyetine uyumu değerlendiren MEDAS ölçeğine ek olarak bireylerin besin tüketim kayıtlarının ya da sıklıklarının alınarak Akdeniz diyeti bileşenlerinin tüketim miktarları ve sıklıklarının saptanabilirdi. Bunun dışında çalışma metodunda da belirdiği üzere belirli zaman aralığında kliniğe başvuran yeni kanser tanısı konulan ya da takipi yapılan tüm hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu açıdan spesifik bir kanser tipi üzerinden direkt sağ kalım analizleri doğal olarak yapılamamıştır. Çalışmamızın amacı sağ kalım sürelerini ortaya koymaktan ziyade Akdeniz diyeti ile inflamasyon belirteçleri ve skorların ve ilişkisinin ortaya konmasıdır. Nihayetinde çalışmamızda önemli ve bilinen bir inflamasyon belirteci olan CRP ile ve hastalığın nüks veya progresyonu ile ters ilişki olduğu gösterilmiştir. Tüm bu sınırlılıklara rağmen kanser tedavisi alan ve almayan bireylerde Akdeniz diyetine uyumun ve Akdeniz diyetinin nüks ve progresyon ile ilişkili etkisini araştıran çalışma sayısının

sınırlı olması çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak Akdeniz diyeti ile kanser riski veya insidansı arasındaki ilişki hakkında son 10 yılda ilgili bir dizi önemli çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda Akdeniz

diyetinin düzenli bir hayat tarzı haline geldiğinde kanserin başlangıcında etkili olabileceği ortaya konmuştur. Bu çalışmada da Akdeniz diyetine uyumun bir inflamasyon belirteci olan CRP ve hastalığın nüks veya progresyonu ile ters ilişki olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cancer. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 Erişim 12.04.2023.
2. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/> Erişim 01.04.2023.
3. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2017;9:1063.
4. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr*. 2021;60: 1561-86.
5. Mentella MC, Scaldaferrì F, Ricci C, Gasbarrini A, bMiggiano GAD. Cancer and Mediterranean diet: a review. *Nutrients* 2019;11:2059.
6. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: A comprehensive overview. *J Intern Med*. 2021;290:549-66.
7. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:30-43.
8. Barrea L, Muscogiuri G, Frias-Toral E, Laudisio D, Pugliese G, Castellucci B, et al. Nutrition and immune system: From the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61:3066-90.
9. Hernáez Á, Estruch R. The Mediterranean diet and cancer: What do human and molecular studies have to say about it? *Nutrients* 2019;11:2155.
10. Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14:245-54.
11. Farràs M, Almanza-Aguilera E, Hernáez Á, Agustí N, Julve J, Fitó M, et al. Beneficial effects of olive oil and Mediterranean diet on cancer pathophysiology and incidence. *Semin Cancer Biol*. 2021;73: 178-95.
12. Karadağ İ, Karakaya S. Can systemic inflammatory index (sıı) and meld score predict survival in liver metastatic colorectal cancer? *Turk Clin Lab*. 2022;13:59-63.
13. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic value of preoperative systemic immune-inflammation index in patients with cervical cancer. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-9.
14. Bindea G, Mlecnik B, Fridman WH, Pagès F, Galon J. Natural immunity to cancer in humans. *Curr Opin Immunol*. 2010;22:215-22.
15. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:6212-22.
16. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, Tassinari D, Leo S, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2016;7: 33210-9.
17. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236:297-304.
18. Guo Y, Shi D, Zhang J, Mao S, Wang L, Zhang W, et al. The hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score is a novel significant prognostic factor for patients with metastatic prostate cancer undergoing cytoreductive radical prostatectomy. *J Cancer*. 2019;10:81.
19. Peng D, Zhang C, Tang Q, Zhang L, Yang KW, Yu X, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin and albumin levels and lymphocyte and platelet counts (HALP) in patients with renal cell carcinoma after nephrectomy. *BMC Urology* 2018;18:20.
20. Peng D, Zhang C, Gong YQ, Hao H, Guan B, Li XS, et al. Prognostic

- significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. *Sci Rep.* 2018;8:794.
21. Xu H, Zheng X, Ai J, Yang L. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis of 13,110 patients. *Int Immunopharmacol.* 2023;114:109496.
 22. Charlson Comorbidity Index (CCI). MDCalc. <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci> Erişim 10.01.2023.
 23. World Health Organization. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. <https://www.who.int/publications/i/item/9241208546> Erişim: 10.01.2023.
 24. Martínez-González MÁ, Corella D, Salas-Salvadó J, Ros E, Covas MI, Fiol M, et al. Cohort profile: design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2012;41:377-85.
 25. Pehlivanoglu Ozkan EF, Balcioglu H, Unluoglu I. Turkish validation and reliability of mediterranean diet adherence screener. *Osmangazi Journal of Medicine* 2020;42:160-4.
 26. Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN, et al. Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer* 2020;20:1-15.
 27. Minas TZ, Kiely M, Ajao A, Ambs S. An overview of cancer health disparities: new approaches and insights and why they matter. *Carcinogenesis* 2021;42(1):2-13.
 28. Karakoç MD. Kanser hastalarında polifarmasi ve ilaç etkileşimleri. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2022;6:31-42.
 29. Çaparlar MA, Dokcu Ş, Demirci S. Cerrahi onkoloji kliniğimize acil servisten plansız yapılan yatışların özellikleri ve yönetimi: Tek merkez deneyimi. *Gevher Nesibe Journal of Medical and Health Sciences* 2022;7:1-4.
 30. Urhan M, Akbulut G. Obezite ve kanser ilişkisi: Leptin kanserojen bir adipokin midir?. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2017;2:35-43.
 31. D'Alessandro A, de Pergola G, Silvestris F. Mediterranean diet and cancer risk: an open issue. *Int J Food Sci Nutr.* 2016;67:593-605.
 32. Benito AS, Zanuy MÁV, Cano MA, Alonso AR, Bravo IA, Blanco ER, et al. Adherence to Mediterranean diet: A comparison of patients with head and neck cancer and healthy population. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 2019;66:417-24.
 33. Acevedo-León D, Gómez-Abril SÁ, Monzó-Beltrán L, Estañ-Capell N, Arroyo-Montañés R, Bañuls C, et al. Adherence to the Mediterranean diet has a protective role against metabolic and DNA damage markers in colorectal cancer patients. *Antioxidants* 2022;11:499.
 34. Muhsiroglu Ö. Kanser hastalarında tıbbi beslenme tedavisi. *Gülhane Medical Journal* 2017;59:79-88.
 35. Harvey BI, Youngblood SM, Kleckner AS. Barriers and facilitators to adherence to a mediterranean diet intervention during chemotherapy treatment: A qualitative analysis. *Nutr Cancer* 2023:1-12.
 36. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet. *Nutrients* 2015;7:2589-621.
 37. Sureda A, Bibiloni MDM, Julibert A, Bouzas C, Argelich E, Llompart I, et al. Adherence to the mediterranean diet and inflammatory markers. *Nutrients* 2018;10:62.
 38. Bédard A, Lamarche B, Corneau L, L., Dodin S, Lemieux S. Sex differences in the impact of the Mediterranean diet on systemic inflammation. *Nutr J.* 2015;14:1-6.
 39. Neale EP, Batterham MJ, Tapsell LC. Consumption of a healthy dietary pattern results in significant reductions in C-reactive protein levels in adults: A meta-analysis. *Nutr Res.* 2016;36:391-401.
 40. Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander T, Grau M, Koenig W, et al. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol.* 2009;38:856-66.
 41. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:152-8.
 42. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:163-73.
 43. Arouca A, Michels N, Moreno LA, González-Gil EM, Marcos A, Gómez S, et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. *Eur J Nutr.* 2017:1-14.
 44. Lahoz C, Castillo E, Mostaza JM, De Dios O, Salinero-Fort MA, González-Alegre T, et al. Relationship of the Adherence to a Mediterranean diet and its main components with CRP levels in the Spanish population. *Nutrients* 2018;10:379.

45. Bonaccio M, Di Castelnuovo A, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, Donati MB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood* 2014;123:3037-44.
46. Piccirillo F, Miano N, Goffredo C, Nusca A, Mangiacapra F, Khazrai YM, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic and inflammatory status of patients with polyvascular atherosclerotic disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32:117-24.
47. Eleftheriou D, Benetou V, Trichopoulou A, La Vecchia C, Bamia C. Mediterranean diet and its components in relation to all-cause mortality: Meta-analysis. *Br J Nutr.* 2018;120:1081-97.
48. Di Maso M, Augustin LS, Toffolutti F, Stocco C, Dal Maso L, Jenkins DJ, et al. Adherence to mediterranean diet, physical activity and survival after prostate cancer diagnosis. *Nutrients*, 2021;13:243.
49. Kenfield SA, DuPre N, Richman EL, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci EL. Mediterranean diet and prostate cancer risk and mortality in the Health Professionals Follow-up Study. *Eur Urol.* 2014;65:887-94.
50. Ratjen I, Schafmayer C. , di Giuseppe R, Waniek S, Plachta-Danielzik S, Koch M, et al. Postdiagnostic Mediterranean and healthy Nordic dietary pattern are inversely associated with all-cause mortality in long-term colorectal cancer survivors. *J Nutr.* 2017;147:636-44.
51. Di Maso M, Maso LD, Augustin LS, Puppo A, Falcini F, Stocco C, et al. Adherence to the Mediterranean diet and mortality after breast cancer. *Nutrients* 2020;12:3649.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar no: 4/29, Tarih: 17.02.2021).

Onam: Bu çalışma için katılımcılardan sözlü onam alınmıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: : "Fikir/kavram: A.H.Ö. Tasarım: A.H.Ö. , N.S.K. Veri Toplama: A.H.Ö. Veri İşleme: A.H.Ö. Analiz/Yorum: A.H.Ö. , N.S.K. Literatür taraması: A.H.Ö. , N.S.K. Yazma: A.H.Ö. , N.S.K. "

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.