ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.4274/atfm.galenos.2021.97659
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2022;75(1):16-21

TEMEL TIP BİLİMLERİ / BASIC MEDICAL SCIENCES

Modifiye Ketojenik Diyet Uygulayan Glioblastomalı Hastaların Kan Parametrelerinin Retrospektif Olarak İncelenmesi

The Effects of Modified Ketogenic Diet on Blood Parameters of Patients with Glioblastoma: A Retrospective Study

Serhat Dinç[1], Osman Nuri Kılıç[1], Ezgisu Kırnap[1], İpek Mavcioğlu[1], Nuri Saraç[1], Sinan Sefer[1], Malhun Azra Şenyuva[1], Eyyub SM Al-Beyati[2], Özlem Doğan[3], Serhat Hayme[4], Hasan Çağlar Uğur[2], Aslıhan Gürbüz[3]

[1]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dönem 3, Ankara, Türkiye
[2]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[4]Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Glioblastoma multiforme (GBM) bütün beyin tümörleri içinde sık rastlanan primer malign beyin tümörlerindendir. Çoğu tümörde gözlendiği üzere GBM'de de Warburg etkisi vardır. GBM tedavisinde kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi yaklaşımlarda bulunulmaktadır. Ne yazık ki bu tedavi seçenekleri beklenildiği derecede etkili olmamaktadır. Bu sebeple GBM tedavisi için yeni arayışlar içerisine girilmiştir. Modifiye ketojenik diyet (MKD) (düşük glisemik indeksli diyet) de bu yeni yaklaşımlardan biridir. Bu diyetteki temel amaç yağ tüketiminin artırılması, karbonhidrat alımının azaltılmasıdır. Bu sayede standart kemoterapi ve radyoterapinin yanında Warburg etkisinin ara basamaklarına da etki edilerek, kanser gelişiminin yavaşlatılması veya durdurulması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda takip edilen GBM hastalarının kendi istekleri ile uyguladıkları MKD'nin genel sağlık durumlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun için rutin kan parametreleri retrospektif olarak izlenmiştir. Literatürde her ne kadar ılımlı rejeneratif etkisi olduğu belirtilse de özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyon testleriyle kan elektrolitlerinin diyet sırasında değişime uğrayıp uğramadığı merak edilen bir konudur. Projede, kendi istekleri ile MKD uygulayan tedavi altındaki GBM'li hastalarda bu diyetin rutin kan parametrelerine (Hb, Htc, MCH, MCV, PLT, WBC, RBC, Na, K, ALT, AST, GGT, B12 vitamini, folat, kreatinin, BUN, total kolesterol, HDL ve LDL) etkisi incelenmiştir. Veriler Microsoft Office Excel programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Wilcoxon ikili karşılaştırma testiyle hastaların verileri 0., 1. ve 6. aylar olmak üzere karşılaştırılmıştır. Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu'ndan alınmıştır. Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmamıştır.

Bulgular: Sodyum değerlerinde klinik olarak anlamlı olmayan düşüş saptanmıştır. Başlangıçta yüksek olan GGT değerinin normale gelmesi pozitif bir sonuçtur. Folik asidin ilk ay yükselmesi hasta için olumlu yorumlanmıştır. Total kolesterol ve LDL'deki ilk ayda olan yükselme yağlı beslenmeden dolayıdır.

Sonuç: Modifiye ketojenik beslenme GBM hastalarının karaciğer, böbrek fonksiyonlarında ve kan parametrelerinde olumsuz etki oluşturmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Modifiye Ketojenik Diyet (Düşük Glisemik İndeks), Warburg Etkisi, Glioblastoma Multiforme, Kan Parametreleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Aslıhan Gürbüz
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 541 661 96 40 **E-posta:** aslihanavci@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5089-3965
Geliş Tarihi/Received: 04.05.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20.09.2021

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

Abstract

Objectives: Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common primary malignant brain tumor among all brain tumors. As observed in most tumors, Warburg effect is also seen in GBM. Approaches such as chemotherapy, radiotherapy and surgery are used in the treatment of GBM. Unfortunately, these treatment options are not as effective as expected. For this reason, new searches for GBM treatment are being sought. Modified ketogenic diet (MKD) (low glycemic index diet) is one of these novel approaches. The primary purpose of this diet is to increase fat consumption and reduce carbohydrate intake. In this way, in addition to standard chemotherapy and radiotherapy, it is intended to hinder or cease the development of cancer by affecting the intermediate steps of the Warburg effect.

Materials and Methods: It was aimed to evaluate the effects of MKD on the general health status of GBM patients who were on this diet voluntarily and were followed in the Clinic of Neurosurgery of İbn-i Sina Hospital, Ankara University. For this, their blood parameters were retrospectively analyzed. Although it is reported to be moderate and regenerative in the literature, it is a question of whether especially liver & kidney functions and blood electrolytes undergo any changes during diet. In this retrospective study, the effect of MKD on routine blood parameters (Hb, Htc, MCH, MCV, PLT, WBC, RBC, Na, K, ALT, AST, GGT, vitamin B12, folate, creatinine, BUN, total cholesterol, HDL and LDL) was investigated in patients with GBM under treatment, who voluntarily followed MKD. Data were analyzed using Microsoft Office Excel. The Wilcoxon paired comparison test was used to compare patient data in 0., 1. and 6. months. Ethics committee approval and institutional permission were obtained for the study. The patients' written consent could not be taken due to the retrospective design of the study and the anonymity of data.

Results: A clinically insignificant decrease in sodium levels were detected. Normalization of the initially high GGT values was considered as a favorable outcome. Folic acid elevation in the first month was interpreted positively for the patient. The increase in total cholesterol and LDL in the first month was expected because of the high fat content of the diet.

Conclusion: Modified ketogenic nutrition did not have a negative effect on liver, kidney functions and blood parameters in patients with GBM.

Key Words: Modified Ketogenic Diet (Low Glycemic Index), Warburg Effect, Glioblastoma Multiforme, Blood Parameters

Giriş

Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda takip edilen glioblastoma multiforme (GBM) hastalarının kendi istekleri ile uyguladıkları modifiye ketojenik diyetin (MKD) genel sağlık durumlarına etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bunun için rutin kan parametreleri [Hb, Htc, MCH, MCV, PLT, WBC, RBC, Na, K, AST, ALT, gama-glutamiltransferaz (GGT), B12, kreatinin, folat, BUN, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)] retrospektif olarak izlenmiştir.

GBM sık görülen ve en kötü prognozlu primer beyin tümörüdür. Amerika'da yapılan bir çalışmada GBM'nin 5 yıllık sağkalım oranı %5 bulunmuştur. Bu tümör yaklaşık 100.000'de 3,2 kişide görülür. GBM bütün primer beyin tümörlerinin yaklaşık olarak %20-30'unu oluşturmaktadır. Genellikle 40-60 yaş arasında ve erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülmektedir (1,2).

Bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile tümörün yeri, büyüklüğü ve tipi saptanır. Tanının kesinleşmesi biyopsi ile mümkündür (1).

Rutinde glioblastoma tedavisinde radyoterapi, kemoterapi ve cerrahinin farklı kombinasyonları kullanılır (2). Bu kombinasyonların kullanılmasındaki amaç uzun dönem tümör kontrolünü sağlamaktır. Ayrıca immünoterapi, toksin kullanımı, anti-anjiyogenez tedavisi, gen tedavisi, aşı gibi uygulamalar da denenmektedir. Fakat hala önemli bir ilerleme kaydedilememiştir. Bu sebeple hastalar MKD gibi tedavilerine destek olacak uygulamalara yönelmişlerdir.

Ketojenik diyet; yeterli protein, az oranda karbonhidrat ve yüksek oranda yağ içerikli bir diyettir. Bizim takip edeceğimiz glioblastomalı hasta grubunda uygulanan diyet ise probiyotik eklenmiş MKD'dir. Probiyotik eklenmiş diyet değişikliklerinin barsak mikrobiyotasının dağılımını ve fonksiyonunu etkilediği bilinmektedir. Sağlıklı mikrobiyotanın kanseri önlemek veya tümör büyümesini sınırlandırmak için antitümör cevabını kontrol ettiği düşünülmektedir (3).

1920'lerde Otto Warburg, kanser hücrelerinin normal hücrelerden daha fazla glikoz aldığını ve bunu glikoliz yoluyla laktik aside dönüştürdüğünü gözlemlemiştir (4,5). Kanser hücrelerinin bu özelliği Warburg etkisi veya aerobik glikoliz olarak adlandırılmıştır. Oksidatif fosforilasyon ATP üretimi bakımından aerobik glikolizden daha verilimdir. Buna rağmen glikolizin tümör hücreleri tarafından tercih edilmesinin sebebinin açığa çıkan metabolitlerden faydalanılması olduğu düşünülmektedir. Kanser hücreleri normal hücrelerden daha fazla glikoza ihtiyaç duyduğundan, kandaki glikozu artıran karbonhidrat alımındaki bir azalmanın kanseri önlemeye veya tedavi etmeye yardımcı olabileceği varsayılabilir. Bu sebeple düşük karbonhidrat içeren ketojenik diyetin prognozu olumlu etkileyeceği öngörülmektedir. Ancak bu yüksek lipit içeren diyetin hastaların genel durumuna ve özellikle karaciğer metabolizmasına etkisi tartışma konusudur. Hastaların rutin kan parametrelerinin takibi bu sebeple önemlidir.

Gereç ve Yöntem

Projede, kendi istekleri ile MKD uygulayan tedavi altındaki GBM'li 20 hastada bu diyetin rutin kan parametrelerine

(Hb, Htc, MCH, MCV, PLT, WBC, RBC, Na, K, ALT, AST, GGT, B12 vitamini, folat, kreatinin, BUN, total kolesterol, HDL ve LDL) etkisi incelenmiştir. Kanlar 10 saatlik açlık periyodunun ardından sabah saat 09:00-10:00 arasında alınmıştır. Çalışma retrospektif tipte olup, çalışmada Ankara Üniversitesi İbn-i Sina Hastanesi'nde Kasım 2016 - Kasım 2018 arasında diyetleri takip edilen 9 erkek, 11 kadın; evre 4 glioma hastasının diyetten önce ve 6 aylık diyet uygulaması sonrası alınan kan örneklerinin rutin parametreleri pre-post şeklinde karşılaştırılmıştır. Verilerin analizinde SPSS for Windows 15 paket programı kullanılmıştır. Hastaların takibinde kullanılan rutin parametreler Wilcoxon testiyle 0., 1. ve 6. aylar olmak üzere ikili ikili (0. - 1. ay, 0. - 6. ay, 1. - 6. ay) karşılaştırılmıştır ve Friedman testiyle verilerin aylara göre trendi incelenmiştir. Veriler Microsoft Office Excel programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 25.12.2018, karar no: 9559). Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmamıştır.

Bulgular

Wilcoxon testi ile yapılan ikili karşılaştırmaların sonucu 5 testte anlamlı fark bulunmuştur. Bunlar:

- Na 0. ay (med. 142) ve 1. ay (med. 139,5) arasında azalmıştır (p=0,043).
- GGT 0. ay (med. 65) ve 6. ay (med. 23) arasında azalmıştır (p=0,042).
- Folik asit 0. ay (med. 6,73) ve 1. ay (med. 11,32) arası artmıştır (p=0,013).
- Total kolesterol 0. ay (med. 209) ve 1. ay (med. 228) arası artmıştır (p=0,033).
- LDL 0. ay (med. 115) ve 1. ay (med. 157) arası artmıştır (p=0,019).

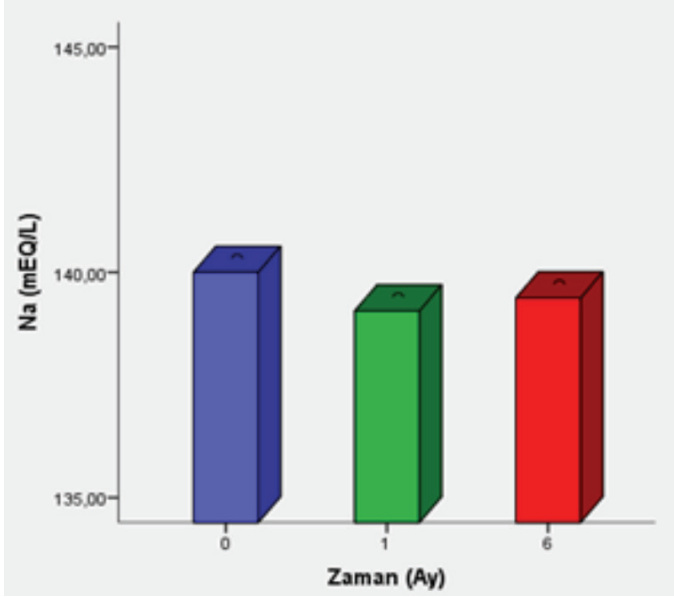
Wilcoxon testiyle anlamlı fark bulunan 5 değerin zaman ile değişimini (trendini) değerlendirmek amacıyla Friedman testi uygulanmıştır ve hiçbir değerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05) (Şekil 1-5).

Tartışma

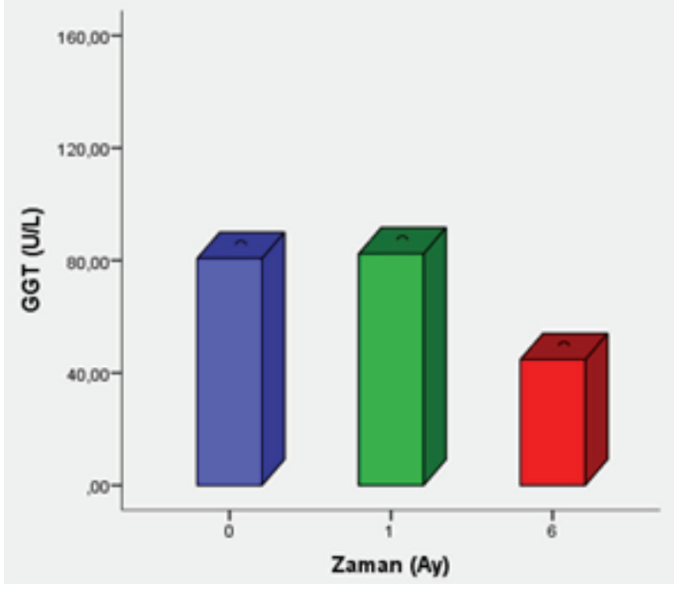
Kanser hücre metabolizmasında yaygın gözlenen fenomen artmış glikoz alımı ve glikozun laktata kadar parçalanmasıdır. Bu fenomen düzgün çalışan mitokondri varlığında bile gözlenmektedir. Bunu Warburg ve ark. (6) gözlemlemiştir ve bu fenomene Warburg etkisi adı verilmiştir (7).

Yapılan çalışmalar onkogen ve tümör supressör genlerin kanserli hücrelerde oluşan yüksek enerji ihtiyacını karşılamaya yönelik metabolizmayı değiştirmede rolleri olduğunu göstermiştir. Bu metobolizma değişiminde rol alan önemli metabolik enzimler pirüvat kinaz, hekzokinaz ve laktat dehidrojenazdır. Bu enzimlerin farklı izoformlarının kanser hücrelerinde normal hücrelere göre daha fazla eksprese olduğu gözlenmiştir (8).

Başka bir çalışmada; retrospektif verilere göre düşük kan glikozu seviyesinin GBM tedavi sürecindeki hastaların klinik sonuçları üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği düşünülmektedir (9). Pek çok hasta GBM tedavi sürecinde kan glikozu seviyesini



Şekil 1: Na düzeyinin zamana göre değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,756)



Şekil 2: GGT düzeyinin zamana göre değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,483)

GGT: Gama-glutamiltransferaz

düşürüp keton seviyesini artırmak için ketojenik diyeti günlük yaşamlarına entegre etmektedir (9).

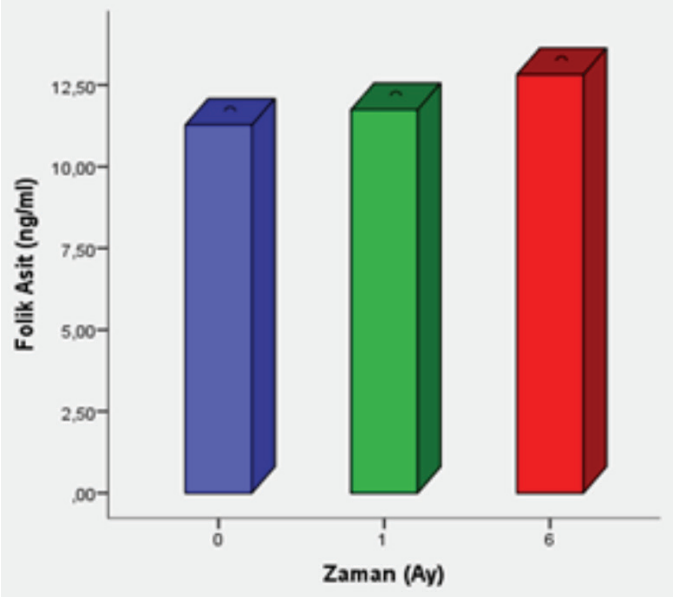
Yapılan bir çalışmada hastaların diyeti ne kadar tolere edebildiği incelenmiştir. Diyete tolerans vücut kitle indeksi takibiyle yapılmıştır. Tüm hastalar vücut kitle indeksinde düşme yaşamıştır. Bununla beraber fiziksel hareketlilik, ruhsal durum ve kognitif fonksiyonlarda artma deneyimlemişlerdir (10).

Ketojenik diyet uygulayan 6 hastanın ortalama kan glikozlarının 122 mg/dL'den 84 mg/dL'ye düştüğü görülmüştür. Üstelik bu hastalara steroid tedavisi de uygulanmıştır. Ketojenik diyeti uygulayan 6 hastanın hiçbirinde grade 2'den yüksek toksisite görülmemiştir. Dört hasta evre 1 yorgunluk, bir hasta evre 2 yorgunluk deneyimlemiştir. Serum glikoz seviyelerinin tüm hastalarda fizyolojik aralıklarda kaldığı tespit edilmiştir. Bu hastalar 14 ay takip edilmiş ve dört hastanın yaşamına devam ettiği gözlenmiştir. Bu çalışma GBM tedavisi gören hasta serilerinde uygulanan ilk çalışma olarak literatürde yer almaktadır ve sonuçlardan bazıları şöyle özetlenebilir (9):

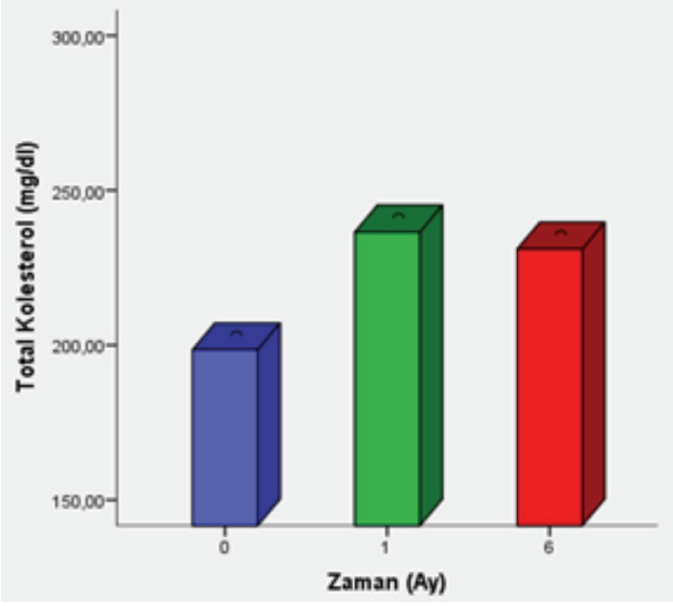
1. Diyet tolere edilmiş ve hiçbir hastada evre 3 toksisite görülmemiştir.
2. Evre 1 konstipasyon ve yorgunluk görülmüştür. Fakat yorgunluğun diyet kaynaklı değil, yapılan radyoterapi kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.
3. Bir hasta enerjisi kısıtlanmış ketojenik diyet uygulamış ve kilo kaybetmiştir.
4. Ortalama kan glikozu 122 mg/dL'den 84 mg/dL'ye düşmüştür.

Bu retrospektif çalışmaya dayanarak 6 hastada radyoterapi ve temozolomid tedavisi süresince uygulanan ketojenik diyetin güvenli olduğunu ve tolere edilebileceğini söyleyebilsek de hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (9).

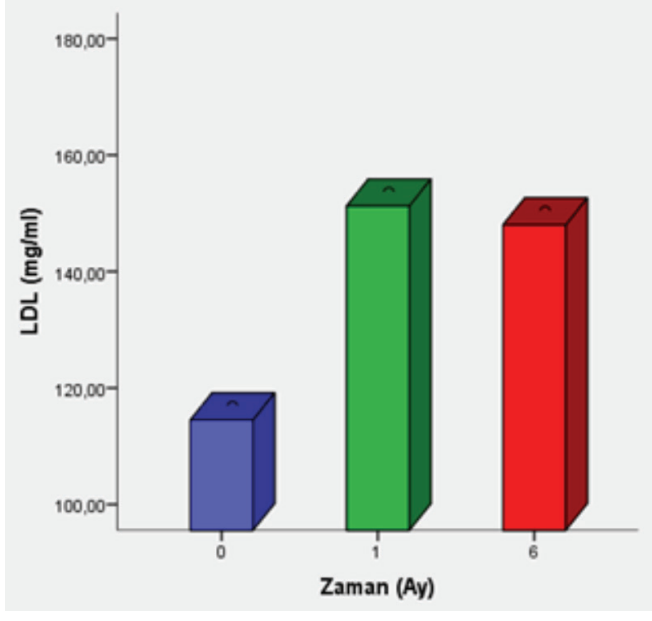
Malign beyin tümörlü farelere, KetoCal (epileptik pediatri hastaları için düzenlenmiş ketojenik diyet) uygulanan bir çalışmada CT-2A adlı fare tümörü ve U-87 adlı insan beyni tümörü incelenmiştir. Bu çalışmada KetoCal diyetinin, enerji kısıtlı uygulandığı zaman, antitümör ve antianjiyogenik etkilerinin olduğu, güvenli olduğu ve malign beyin kanserlerinde alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği belirtilmiştir (11).



Şekil 3: Folik asit düzeyinin zamana göre değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,913)



Şekil 4: Total kolesterol düzeyinin zamana göre değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,247)



Şekil 5: LDL düzeyinin zamana göre değişiminde anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,247)

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Farelerde yapılan bir çalışmada, glioma modelinde ketojenik diyetin ortalama yaşam süresine bir etkisi olmadığı ancak bevacizumab tedavisi alan farelerde bu süreyi 52 günden 58 güne ($p<0,05$) çıkardığı görülmüştür. Bu çalışmada tekrarlayan glioblastomalı hastalarda ketojenik diyetin uygulanabilir ve güvenli olduğu; ancak tek başına kullanıldığında önemli bir klinik etkisinin olmadığı belirtilmiştir (12).

Enerji kısıtlı ketojenik diyet yapan gliomalı hastaların sağlık durumlarının izlendiği çalışmalar sonucu ketojenik diyetin majör yan etkilerinin bulunmadığı ve glioblastomanın progresyonunu kontrol etmede etkili olabileceği tespit edilmiştir (11,13).

Beyin tümörlerinin metabolik esneklikten yoksun oldukları ve enerji üretimlerini büyük oranda glikolize dayadıkları bilinmektedir (14-17). Yapılan bir hayvan deneyinde kalori kısıtlanmamış standart diyet (UR-SD), kalori kısıtlanmamış ketojenik diyet (KD-UR), %40 kontrol standart diyet, %40 kalori kısıtlanmış standart diyet uygulanan farelerin beyin tümörlerinde; tümör implantasyonundan 13 gün sonra KD-UR, UR-SD gruplarında tümör büyümeleri hızlı bir şekilde devam ederken, kalori kısıtlı ketojenik diyet ve kısıtlanmış standart diyet uygulanan deneklerin tümörlerinde önemli bir düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar kan glikozunun kaynağından (standart diyet ya da ketojenik diyet) ziyade miktarının önemli olduğunu belirtir. Keton cisimlerinin ayrıca normal beyin hücrelerine enerji kaynağı olmasının yanında enflamatuvar aktiviteyi yatıştırdığı gösterilmiştir (16,17). Diyetinde %40 kalori kısıtlaması uygulanan farelerin sağlıklı olduğu hatta fiziksel olarak daha aktif oldukları gözlenmiştir (17).

Günümüzde glioma biyolojisini daha iyi anlıyor olmamız bizi preklinik ve klinik araştırmalara yönlendirmektedir. Fakat tümördeki heterojen hücresel yapı; hedeflenen parametrenin ne olduğunun bilinmesini engellemekte ve tedavinin efektivitesini azaltmaktadır. Halbuki tüm tümörlerde ortak olarak gözlemlediğimiz bir özellik vardır: değiştirilmiş (disregüle edilmiş) metabolizma. Aslında metabolizma; kanser araştırmalarında son birkaç yıldır önemli bir konu. Yapılan çalışmalarda pek çok metabolik yolun tümör büyümesini etkilediği gösterilmiştir. Ketojenik diyet, kalori kısıtlaması ve perhiz uygulaması; kan glikoz seviyesini azaltıp keton seviyesini artırmada kullanılabilecek yöntemlerin başında gelir. Bu metabolik değişikliklerin deneklerin hayatta kalım süresini uzattığı ek olarak kemoterapi ve radyoterapinin anti-tümör etkisini potansiye ettiği gösterilmiştir. Bugün kanser metabolizmasının sadece glikoz seviyesine bağlı olmadığı, ayrıca mitokondri metabolizmasının değiştiği ve reaktif oksijen türleri (ROS) aktivitesi modülasyonu yapıldığı bilinmektedir. ROS moleküllerinin anjiyogenezi artırdığı ve peritümöral ödeme sebep olduğu gözlemlenmiştir. Hipoksi, hipoksiyle indüklenen faktör-1 seviyesini regüle ederek glikoz alımını ve bununla ilişkili genlerin expresyonunu ayarlar (18,19). Keton cisimlerinin hipoksi ve ROS seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir. Ketojenik diyet, kalori kısıtlaması, aralıklı perhiz ve diğer metabolik terapilerin etkisi tam olarak anlaşılamamış olsa da; elde edilen hayvan deneyi verileri metabolik değişimin malign beyin kanserlerinin tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (19). Wilcoxon testiyle istatiksel olarak anlamlı bulduğumuz sonuçlardan (Tablo 1);

1. Na'daki düşüş istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen klinik açıdan anlamsızdır.
2. Rutin tedavide kemoterapi sebebiyle GGT artışı beklenir. Buna rağmen GGT seviyesinin 0. ve 6. aylar arasında istatiksel olarak anlamlı azalışı uygulanan diyetin karaciğer metabolizması üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.
3. Folik asitin ilk ay istatistiksel olarak anlamlı yükselmesi hastalar için olumlu yorumlanmıştır.
4. Ketojenik diyetteki yüksek yağ oranı nedeniyle LDL ve toplam kolesterolün 0. ve 1. ayları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir yükselme saptanmıştır fakat Friedman testi ile yaptığımız trend incelemesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır.
5. Diğer yapılan test sonuçlarının istatistiksel anlamı olmaması modifiye edilmiş ketojenik diyetin kan parametrelerine olumsuz etkisi olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

Tablo 1: 0., 1. ve 6. aylardaki kan parametrelerinin medyan değerleri

Kan Parametreleri	0. ay	1. ay	6. ay
Hb (g/dL)	14,36	14,19	14,62
HTC (%)	42,3	41,7	42,7
MCH (pg/hücre)	28,8	28,9	30,62
MCV (fL)	87,9	86,9	88,4
PLT (x10^9/L)	264,5	253	241
WBC (x10^9/L)	7,16	5,9	5,83
RBC (x10^12/L)	7,78	4,99	4,63
Glukoz (mg/dL)	87	89	87
GGT (U/L)	65	27	23
B12 (pg/mL)	239	356	376
Folik asit (ng/mL)	6,73	11,32	14,91
Kreatinin (mg/dL)	0,73	0,8	0,8
BUN (mg/dL)	13	14	15
Kolesterol (mg/dL)	209	228	216
HDL (mg/dL)	57	59,5	59
LDL (mg/dL)	115	157	139

Hb: Hemoglobin, HTC: Hemotokrit, MCH: Ortalama eritrosit hemoglobin, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, PLT: Trombosit, WBC: Lökosit, RBC: Eritrosit, GGT: Gama-glutamiltransferaz, BUN: Kan üre azotu, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Çalışmamız glioblastomlu olgularda bu ölçekte yapılmış ilk çalışma olmasının yanı sıra olgu sayısının 20'de kalması,

2. Her ne kadar hastalara 24 saat telefonla ulaşılabilir olmamıza rağmen, onları 24 saat gözlemleyememiş olmamız,

3. Hastaların farklı şehirlerde olup beslenme alışkanlıklarının birbiriyle tam olarak aynı olmaması,

şeklinde sıralanabilir. Ancak 200 hastaya ulaşma hedefimiz bu eksiklikleri giderecektir.

Sonuç

Araştırmamız sonucunda "modifiye edilmiş ketojenik beslenmenin" (=kalori olarak ılımlı kısıtlanmış, mineral, protein ve sağlıklı yağ destekli) glioblastomalı hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına, genel sağlık durumlarına olumsuz bir etkisi görülmemiştir. Burada yaptığımız çalışmamızda GBM tedavisi gören hasta serilerinde uygulanan modifiye edilmiş ketojenik diyetin güvenli olduğunu ve hastalar tarafından tolere edilebileceğini söyleyebilsek de hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çünkü literatürde oldukça kısıtlı çalışma bulunmaktadır ve bu alan araştırma yapılacak yeni bir alandır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mezuniyet Öncesi Öğrenci Araştırmaları Etik Değerlendirme Kurulu'ndan alınmıştır (tarih: 25.12.2018, karar no: 9559).

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif veri analizi olarak düzenlendiğinden ve herhangi bir girişim içermediğinden hastalardan onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.D., O.N.K., E.K., İ.M., N.S., S.S., M.A.Ş., E.S.A.B., Ö.D., S.H., H.Ç.U., A.G., Dizayn: S.D., O.N.K., E.K., İ.M., N.S., S.S., M.A.Ş., E.S.A.B., Ö.D., S.H., H.Ç.U., A.G., Veri Toplama veya İşleme: S.D., O.N.K., E.K., İ.M., N.S., S.S., M.A.Ş., E.S.A.B., Ö.D., S.H., H.Ç.U., A.G., Analiz veya Yorumlama: S.D., O.N.K., E.K., İ.M., N.S., S.S., M.A.Ş., E.S.A.B., Ö.D., S.H., H.Ç.U., A.G., Literatür Arama: S.D., O.N.K., E.K., İ.M., N.S., S.S., M.A.Ş., E.S.A.B., Ö.D., S.H., H.Ç.U., A.G., Yazan: S.D., O.N.K., E.K., İ.M., N.S., S.S., M.A.Ş., E.S.A.B., Ö.D., S.H., H.Ç.U., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir kurum, kuruluş ya da kişi tarafından finanse edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. J Clin Oncol. 2017;35:2402-2409.
2. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, et al. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18:3-9.
3. Jacqueline C, Brazier L, Faugère D, et al. Can intestinal microbiota be associated with non-intestinal cancers? Sci Rep. 2017;7:12722.
4. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. Science. 2009;324:1029-1033.
5. Otto AM. Warburg effect(s)-a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism. Cancer Metab. 2016;4:5.
6. Warburg O, Wind F, Negelein E. The Metabolism of Tumors in the Body. J Gen Physiol. 1927;8:519-530.
7. Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? Trends Biochem Sci. 2016;41:211-218.
8. Bayley JP, Devilee P. The Warburg effect in 2012. Curr Opin Oncol. 2012;24:62-67.
9. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. J Neurooncol. 2014;117:125-131.
10. Panhans CM, Gresham G, Amaral LJ, et al. Exploring the Feasibility and Effects of a Ketogenic Diet in Patients With CNS Malignancies: A Retrospective Case Series. Front Neurosci. 2020;14:390.
11. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, et al. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. Nutr Metab (Lond). 2007;4:5.
12. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, et al. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. Int J Oncol. 2014;44:1843-1852.
13. 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.
14. Oudard S, Boitier E, Miccoli L, et al. Gliomas are driven by glycolysis: putative roles of hexokinase, oxidative phosphorylation and mitochondrial ultrastructure. Anticancer Res. 1997;17:1903-1911.
15. Roslin M, Henriksson R, Bergström P, et al. Baseline levels of glucose metabolites, glutamate and glycerol in malignant glioma assessed by stereotactic microdialysis. J Neurooncol. 2003;61:151-160.
16. Veech RL, Chance B, Kashiwaya Y, et al. Ketone bodies, potential therapeutic uses. IUBMB Life. 2001;51:241-247.
17. Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, et al. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. Br J Cancer. 2003;89:1375-1382.
18. Semenza GL. Regulation of cancer cell metabolism by hypoxia-inducible factor 1. Semin Cancer Biol. 2009;19:12-16.
19. Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. J Lipid Res. 2015;56:5-10.