

# Pulmoner Hastalıklarda Nütrisyon Desteği

## Topik 38

---

### Modül 38.4

#### **Pulmoner Kaşeksiye Kanıta Dayalı Yaklaşım Nütrisyon Desteği, Mutimodal Yaklaşımlar ve Gelecek İle İlgili Güncel Kanıtlar**

**Dr Peter Collins, APD, PhD,  
Senior Lecturer, Course Coordinator,  
Nutrition & Dietetics, School of Exercise & Nutrition Sciences, Faculty  
of Health, QUT, Brisbane, QLD, Australia;  
Chronic Conditions Management Program,  
Institute of Health and Biomedical Innovation (IHBI),  
QUT, Brisbane, QLD, Australia;  
Visiting Research Dietitian,  
Department of Nutrition & Dietetics,  
Princess Alexandra Hospital,  
Woolloogabba, QLD, Australia**

**Çeviren: Dr. Kubilay Demirađ**

---

#### **Öğrenme hedefleri**

- KOAH'da malnütrisyon ve nütrisyonel eksikliklerin etkileri;
- KOAH hastalarında vücut kompozisyon bozuklukları nütrisyonel riskin tanınması ile ilgili güçlükler;
- KOAH hastalarında hastalığın farklı evrelerinde nütrisyonel yaklaşımların rolü (akut infektif kötüleşmeye karşılık stabil vakalar);
- Multimodal yaklaşımlar

#### **İçerik**

1. Giriş
2. Stabil KOAH hastasında nütrisyonel destek
  - 2.1. Ferreira'nın meta-analizi
3. Akut KOAH hastasında nütrisyonel destek
4. KOAH hastasında multimodal yaklaşımlar
5. Özet
6. Kaynaklar

#### **Anahtar mesajlar**

- Temel fonksiyonel ve vital riskler yağsız vücut kitlesi kaybıyla ilişkilidir

- 2012 yılında yayınlanan iki meta-analiz, düşük KOAH'lı hastalarda vücut kompozisyonu, egzersiz intoleransı ve yaşam kalitesi açısından ONS'nin etkinliğini göstermiştir
- ONS ve egzersizi (dayanıklılık ve direnç alıştırılmaları) birleştiren nütrisyonel rehabilitasyon, her birinin tek başına etkilerine göre daha iyi sonuç vermektedir
- Düşük KOAH'lı hastada entegre multimodal yaklaşımlar nütrisyon desteğinin anahtar rol oynadığı mevcut bakım standartlarını içerir

## 1. Giriş

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) dünya çapında önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir ve 2030 yılında dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada olacağı tahmin edilmektedir (1). Malnütrisyon, KOAH hastalarında sık karşılaşılan bir problemdir ve prevalans oranlarının hastanede yatanlarda %30-60, poliklinik hastalarında ise %30-45 arasında bildirilmiştir (2). KOAH'da malnütrisyon sağlık sistemlerine hem klinik açıdan hem de ekonomik açıdan yük oluşturmaktadır. İyi beslenen KOAH hastalarına göre malnütrisyonu olan hastaların 1 yıllık sağkalımları anlamlı olarak düşüktür, daha sık hastaneye acil yatış gereksinimleri olmaktadır, hastanede yatış süreleri ikiye katlanmaktadır ve maliyet de yaklaşık iki kat artmaktadır (3). Malnütrisyon bağımsız olarak kötü klinik ve ekonomik sonuçlarla ilişkili olduğundan mantıklı olarak çabalar nütrisyon desteğinin etkinliğine yönelmiştir. Ancak KOAH'da malnütrisyonun etiyojisi çok karmaşık ve multifaktöriyeldir. Bu hasta grubunda malnütrisyonun tanınması ve tedavisi, KOAH terimi altında farklı nütrisyonel (4) ve solunumsal fenotipler olması nedeniyle daha da komplike hale gelmektedir (5).

Bu farklı nütrisyonel ve solunumsal fenotipler malnütrisyonun tanınip tedavi edilme kolaylığına engel olmaktadır. Örneğin, amfizem fenotipiyle (pink puffer) başvuran hastalar çoğunlukla gözle görülür şekilde zayıftır ve yağsız vücut kitle (FFM) depoları azalmıştır. Kronik bronşit hastaları ise genellikle şişmandır ve yağ kitlesi (FM) depoları artmıştır ve bu durum sarkopeniyi maskeleyebilir. Amfizem ve hiperinflasyon olan KOAH hastalarında nütrisyonel alımı bozabilecek anoreksi ve erken doygunluk olabilir. Akciğer hacmini azaltan cerrahi, pulmoner mekaniklerde belirgin gelişme sağlamasa da vücut ağırlığında anlamlı artış ile ilişkili bulunmuştur (6). Malnütrisyon KOAH'da yaygın görülse de önemli sayıda hasta grubu da aşırı kilolu veya obezdir. Sarkopenik obezite olan veya malnütrisyonlu aşırı kilolu ve obez hastalar nütrisyon bozukluklarının tanınması ve tedavisinde önemli klinik zorluklar yaratır. KOAH'da FFM kaybı sık görülür (7) ve FM'in artması ile maskelenebilir ve nütrisyonel durumun değerlendirilmesinde vücut kitle indeksi (VKİ) gibi belirteçlerin hassasiyetini etkiler. KOAH'lı 300 poliklinik hastasını içeren bir çalışmada hastaların %17'sinde VKİ <20 kg/m<sup>2</sup> belirlenmesine rağmen yaklaşık iki

kat fazla sayıda hastada FFM kaybı bildirilmiştir (%38) (8). Günümüzde FFM'in değerlendirilmesinin KOAH'da klinik sonuçları gösteren daha hassas bir belirteç olabileceği yaygın olarak kabul edilmektedir (9).

## **2. Stabil KOAH Hastasında Nütrisyon Desteği**

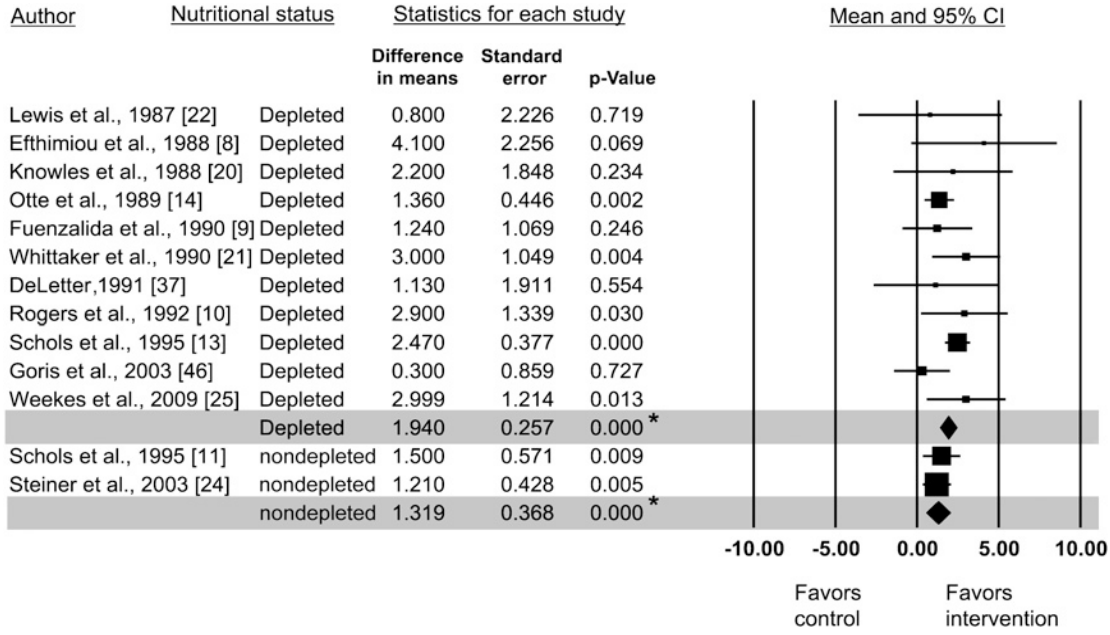
Tarihsel olarak malnütrisyon, KOAH patofizyolojisinin gelişiminde kaçınılmaz bir sonuç olarak kabul edilmiştir. Hastalığın progresif ve geri dönüşümsüz doğası gereği malnütrisyonun egzersiz ve nütrisyon gibi ekstra-pulmoner girişimlere yanıtız olacağı düşünölmüştür. Bu görüş yaklaşık on yıllık bir süre boyunca çeşitli sistematik derleme ve meta-analizlerle desteklenmiştir ki bunların arasında nütrisyon desteğinin vücut ağırlığı ve diğer antropometrik ölçümler üzerinde anlamlı iyileşmeye yol açmadığını gösteren 2000, 2003 ve 2005'de yayınlanmış üç Cochrane derlemesi de vardır (10). Ancak 2012 ve 2013'de yayınlanan ve 13 randomize kontrollü çalışmayı (RKÇ) içeren iki sistematik derleme ve meta-analiz, önceki derlemelerle karşılaştırıldığında önemli metodolojik farklılıklar olduğunu ve bunun nütrisyon desteğinin gerçek etkisini maskeleydiğini ve yanlıı değerlendirilmeye yol açtığını göstermiştir (11, 12). 13 RKÇ içerisinde sekizi günöbirlik vakaları, üçü yatan hastaları, ikisi de hem yatan hem günöbirlik vakaları içeriyordu ve girişim süreleri 16 gün - 6 ay arasındaydı. Daha yakın zamanlı analizlerde oral yolla sağlanan nütrisyon desteğinin (diyet + oral nütrisyonel suplemanlar (ONS) veya diyet önerileri ve suplementasyon) enerji alımında anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir (+2336 kcal/gün ± 71 kcal/gün; p <0.001). Gece enteral tüp beslenmesini içeren bir çalışma dahil edildiğinde (+318 ± 157 kcal/gün; p =0.004) veya yalnız ONS'leri konu alan RKÇ'lar analiz edildiğinde (+413 ± 175 kcal/gün, p = 0.006) benzer sonuçlar gösterilmiştir. Nütrisyon desteğinin ayrıca protein alımını anlamlı olarak artırdığı (+16.5 ± 10.3 g/gün; p = 0.023) ve yalnız ONS'leri içeren çalışmalar dahil edildiğinde de sonuçların değişmediği (+18.2 ± 7.0 g/gün; p = 0.014) gösterilmiştir. Enerji ve protein alımındaki bu belirgin gelişmeler vücut ağırlığında anlamlı artışlarla sonuçlanmıştır. Dış vaka nütrisyon durumuna göre analiz uygulandığında (kontrol grubuyla karşılaştırıldığında malnütrisyonlu ("tükenmiş" ve normal beslenen ("tükenmemiş")) her iki grupta nütrisyon desteğiyle vücut ağırlığında belirgin artış gösterilmiştir (tükenmiş: +1.94 SE 0.26 kg; p <0.001 and tükenmemiş: +1.32 SE 0.37; p <0.001). Malnütrisyonlu hastalar nütrisyon desteğine daha belirgin yanıt göstermişlerse de tükenmişlik olmayan hastalarda da belirgin yanıt gözlenmiştir fakat burada nütrisyon desteği bir egzersiz rehabilitasyon programının parçası olarak uygulanmıştır (13, 14).

Collins ve ark'nın yayınladığı ikinci meta-analiz (11) KOAH hastalarında nütrisyon desteğinin fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Nütrisyon desteğinin, 1. sn'de zorlu ekspiratuar

hacim (FEV1) üzerinde etkisinin olmadığı gösterilmiş ve bunun KOAH'da akciğerlerde gelişen geri dönüşümsüz patolojik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmüştür. Nütrisyon desteği maksimal inspiratuar ve ekspiratuar basınçlar (PI ve PE max (cmH<sub>2</sub>O) ile ölçülen solunum kasları gücünde ve non-respiratuar kas gücünde (el sıkma/quadriseps) belirgin gelişme sağlamıştır. Daha önemlisi bu fonksiyonel gelişmelere vücut ağırlığında 2 kg'dan fazla artışlar eşlik etmiştir (2.1–3.1 kg). Bireysel diyet danışmanlığını konu alan derlemede hiç RKÇ yer almamasına rağmen bir çalışmada diyetisyen eşliğinde diyet danışmanlığı ile 6 ay boyunca süt tozu desteği uygulanmıştır (15). 6 ay sonra vücut ağırlığında kontrol grubuna göre anlamlı artış belirlenmiştir (2.99 SE 1.2 kg; p = 0.014). Girişim süresinin sonunda çalışma grubunda 2 kg'lık bir vücut ağırlığı artışının yanısıra vücut ağırlığındaki bu artışı çalışmadan sonraki 6 ay boyunca da korudukları gösterilmiştir. Nütrisyonel durumdaki bu gelişmeler yaşam kalitesinde de belirgin ve klinik açıdan anlamlı iyileşmeye yol açmıştır ve bu durum bireysel diyet danışmanlığının ve suplementasyonun davranış biçiminde değişikliğe yol açabileceğini düşündürmüştür. Tahmini olmasına rağmen vücut ağırlığındaki 2 kg'lık bir artış, fonksiyonel ve yaşam kalitesi açısından gelişme sağlanması için eşik değeri olarak görülmektedir. Ek olarak Schols ve ark. artmış maksimal inspiratuar basınç ve >2 kg ağırlık artışının sağkalımda artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (16). Bu teorinin yeterli güce sahip prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

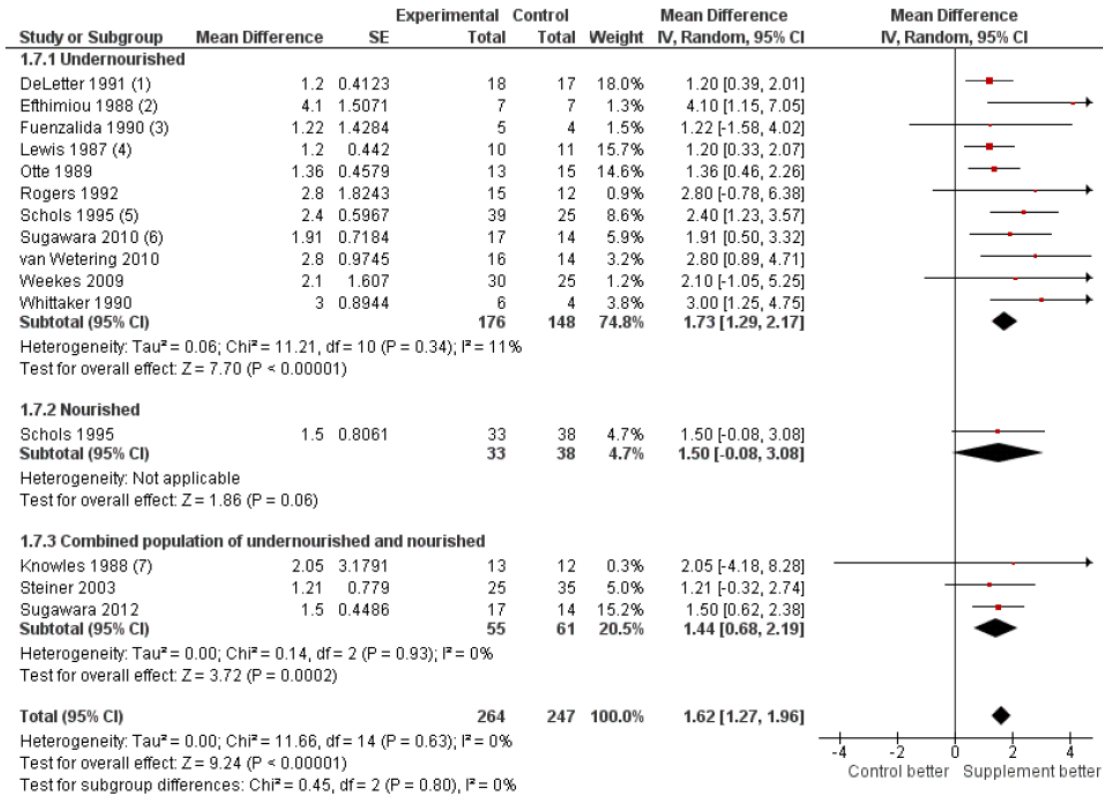
## **2.1 Ferrerira ve ark'nın Meta-analizi**

KOAH'da nütrisyon desteğine ait üç negatif derlemeyi takiben (10, 17, 18) Cochrane 2005 yılında yayınlanan ve nütrisyonel desteğin KOAH hastalarında belirgin ağırlık artışına yol açtığına dair orta derecede kanıtın sunulduğu derlemesini güncellemiştir (12).

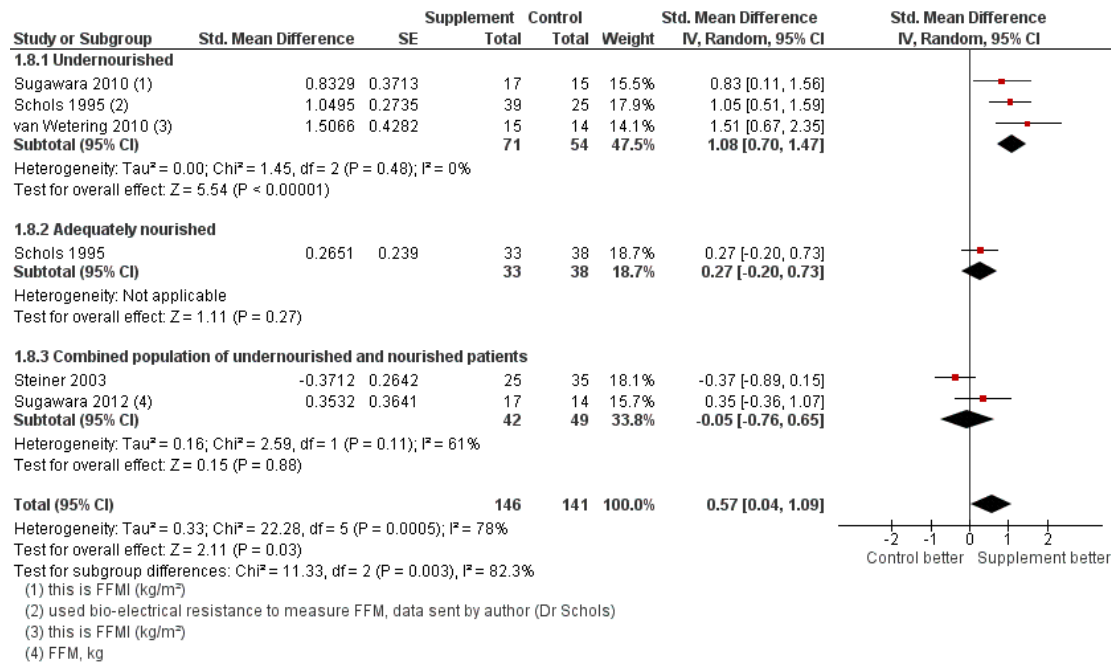


**Şekil 1.** Nütrisyon desteğinin bazale göre ağırlık değişimine (kg) etkisini gösteren meta-analiz; 13 çalışma nütrisyonel duruma göre gruplandırılmıştır (iyi beslenen = nondepleted; malnütre = depleted), \* $p < 0.0005$ . Toplam etki (iyi beslenen + malnütre) =  $1.69 \pm 0.30$ , SE kg,  $p < 0.001$ , 12. referanstan alınmıştır (12).

Son derlemeye dört RKC daha eklenmiştir ancak üçü Collins ve ark tarafından dışlanmıştır. Bir çalışma, abstraktlarda gerekli verilerin olmaması nedeniyle, iki çalışma da nütrisyon desteği, çalışma grubunda egzersiz ile birlikte uygulandığından ve her iki girişim de kontrol grubunda uygulanmadığından dışlanmıştır (19, 20). Ayrıca bir tanesinde yalnız çalışma grubunda kapsamlı multimodal girişimler uygulanmış, ek olarak nütrisyon desteği alan tükenmiş hastalar ılımlı KOAH grubundaki ağırlıklı şişman hastalar arasında azınlık olarak yer almıştır (20). Ancak her iki çalışmada da vücut ağırlığında anlamlı artış bildirilmiş (**Şekil 2**) ve önceden bildirilen bulguları desteklemiştir. Son çalışma, derleme yapıldığı tarihten sonra yayınlandığından Collins ve ark tarafından dahil edilmemiştir (11, 12) ancak nütrisyonel destek düşük düzeyde egzersiz ile birlikte uygulandığından zaten dahil edilmesi beklenmemektedir (21). 2005 derlemesinden sonra 2012 derlemesine eklenen yeni çalışmaların, çalışma tasarımlarının nütrisyon desteğinin etkilerini izole edecek ve ilişkiyi gösterebilecek özellikte olmamaları nedeniyle eklenmemesi gerektiği tartışılabilir. Bu nedenle günümüzdeki kanıta dayalı veriler 1987 – 2009 yılları arasına aittir (13 RKC) ve 8 yıl süresince stabil KOAH hastalarında tek başına nütrisyon desteğinin etkilerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Ancak kanıtların değerlendirilmesi ile bu alana olan ilgi artacaktır.



**Şekil 2.** Nütrisyonel destek vs plasebo veya normal diyet, sonuç: bazale göre ağırlıkta değişim (kg); total etki (malnütre ve iyi beslenen) 1.62 kg (% 95 CI 1.27 – 1.96), 30. referanstan alınmıştır (30).



**Şekil 3.** Nütrisyonel destek vs plasebo veya normal diyet, sonuç: yağsız kütle/yağsız kütle indeksi açısından bazale göre değişim; total etki (malnütre ve iyi beslenen) SMD 0.57 kg (% 95 CI 0.04 – 1.09), 30. referanstan alınmıştır (30)

### 3. Akut KOAH Hastasında Nütrisyonel Destek

Akut kötüleşmesi olan KOAH hastalarında nütrisyon desteğinin etkinliğine yönelik kanıtlar kısıtlıdır. Vermeeren ve ark. KOAH alevlenmesi ile yatırılan hastalara günde 3 kez ONS vererek randomize çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Kontrol grubuna göre enerji ve protein alımları anlamlı olarak artsa da başka olumlu bulgu belirlenmemiştir ve ortalama hastanede kalış süresi  $9 \pm 2$  gün bulunmuştur (22). Bu kısa kalış süresi nütrisyon desteğinin neden akut durumda etkinliğinin gösterilemediğini açıklamaktadır. Ayrıca bu devrede belirgin inflamasyon, kötüleşen solunum fonksiyonlarına bağlı immobilizasyon ve KOAH tedavisinde kullanılan yoğun farmakolojik tedavi mevcuttur. İnflamasyonu tedavi etmek için sıklıkla kortikosteroidler kullanılır ancak yan etki olarak katabolik durumlarda hızlanmış proteolizden sorumlu olan ubiquitin proteazom yolağını indüklerler (23). Önceki yıllarda yayınlanan bir araştırmada infektif kötüleşme nedeniyle kortikosteroid kullanılan hastalarda kilo kaybının önlenmesindeki güçlük olduğu ancak nütrisyonel destek ile enerji ve protein alımında artış olduğu bildirilmiştir (24). İnfektif ataklarla sık olarak hastaneye yatırılan akut ve kötü durumda olan KOAH hastalarında sistemik inflamasyon sık olarak görülür. Bu hastaların çoğunluğunda ESPEN tanımlarına göre pre-kaşeksi mevcuttur: a) altta yatan kronik hastalık; b) son 6 ayda istemsiz  $\geq 5\%$  kilo kaybı; c) kronik veya tekrarlayan sistemik inflamatuvar yanıt; d) anoreksi veya anoreksi-ilişkili semptomlar (25). Nütrisyon desteğine yanıt artmış sistemik inflamasyon dönemlerinde muhtemelen etkilenmektedir ve hastaneye yatırılan KOAH hastalarında tanıma ve girişimde bulunma için zaman sıklıkla kısıtlıdır. 2017 ESPEN Kongresinde Collins ve ark. tarafından "Hastaneye yatırılan KOAH hastalarında malnütrisyonun tedavisi: bir yöntem var mı?" başlıklı bir bildiri sunulmuştur (ESPEN17-ABS-1788). Bu bildiride hastaneye yatırılan KOAH hastalarının çoğunluğunun hastanede bir haftadan daha kısa süre kaldıkları bildirilmiştir. Hastane servislerinde klinik deneyim düzeyindeki farklılıklar düşünüldüğünde nütrisyonel risk altındaki hastaların tanınma olasılığı ve zamanlaması, diyetisyene yönlendirilmesi, değerlendirme ve tedaviye başlanması, anlamlı bir yaklaşım uygulanabilmesi zorluklar taşımaktadır. Ancak hastanede yatış dönemi risk altındaki ve sık hastaneye yatan hastaların belirlenmesinde avantajlı bir dönemdir. Koordineli nütrisyon desteği başlatılabilir ve taburculuktan sonra da devam eden detaylı nütrisyon planı uygulanabilir. Sağlık hizmetlerinin retrospektif olarak araştırıldığı çalışmada hastaneye yatırılan KOAH hastalarında ONS kullanımının kalış süresini 1.9 gün kısalttığı, hastane maliyetini azalttığı ve 30 gün içerisinde tekrar hastaneye yatış olasılığını azalttığı bildirilmiştir (26). Bu bulgular yeterli güce sahip prospektif çalışmalarla desteklenmelidir. Çalışmalarda hastanede başlatılıp taburculuktan sonra da uygun bir süre devam edilen koordineli multimodal nütrisyon desteğinin etkinliği araştırılmalıdır. Akut faz sırasında risk altındaki hastaların hızla tanınması ve nütrisyon

desteğine başlanması nütisyonel alımı artıracaktır ve nütisyonel kayıpları azaltacaktır ve stabilite sağlandıktan sonra terapötik hedef nütisyonel replasmana yönelebilecektir.

#### **4. KOAH Hastasında Multimodal Yaklaşımlar**

Günümüzde KOAH hastalarının uzun dönem sağıaltımında fizyoterapi ve egzersiz temel tedaviler olarak kabul edilmekteyse de nütisyon desteğinin de önemli bir rolü vardır. Hastaların anlamlı bir bölümü (%30'a kadar) nütisyonel rehabilitasyona yanıt vermezler. Bunun nedenleri arasında sistemik inflamasyon (27) ve hipoksiye bağıli epigenetik kontroller (28) olabilir. Araştırmalar özellikle egzersizin yanında immünomodülatuar nütisyon desteğini içeren multimodal girişimlerin etkinliğine odaklanmıştır. Sugawara ve ark. 12 hafta süresince düşük yoğunlukta ev egzersiz programına ONS eklenmesinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında vücut ağırlığı, FFM,  $PI_{max}$ , quadriseps kas gücü ve yürüme mesafesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (19). Ancak FFM'deki anlamlı değışim kontrol grubundaki FFM kaybına bağıli gelişmiştir. İlginç olarak ONS desteğı ile 2x200 ml (1 kcal/ml) 0.6 g omega-3 PUFA ve 248 µg A vitamini ile zenginleştirilmiş supleman verilmesi inflamasyon belirteçlerinde (CRP, TNF-alfa, IL-6, IL-8) anlamlı düşüşlere yol açmıştır. Bu çalışmadan sonra aynı grubun yaptığı başka bir çalışmada 12 hafta süreli egzersiz ve whey peptidi, n-3 yağ asitleri, A, C ve E vitamini ile zenginleştirilmiş ONS'nin etkinliği araştırılmıştır (21). Enerji, protein alımında (protein: 1.76 g/kg/gün; bazale göre +%31.6,  $p<0.001$ ) ve vücut ağırlığında anlamlı artış olmakla birlikte ağırlık artışı temel olarak FM artışına bağıliydi. Sistemik inflamatuvar belirteçlerde, solunum kası gücünde ve egzersiz kapasitesinde gelişme yine belirlenmiştir. Diğer RKÇ'larda egzersiz programına eklenen nütisyon desteğı vücut ağırlığında anlamlı artış sağlamış ancak FFM'de anlamlı artış gösterilmemiştir (13, 14). Ancak yayınlarda nütisyon desteğinin kompozisyonu hakkında sıklıkla detaylı bilgi verilmekle birlikte çok az çalışmada hedefler, dozaj ve egzersiz tipleri detaylandırılmıştır. Sugawara ve ark.'nın çalışmasındaki (19, 21) egzersizlerin tanımlanmasından solunum kas gücünde ve egzersiz kapasitesinde gelişmelerin sağlanmasına uygun olduğu anlaşılmaktadır ancak hepsinde FFM'de artış gerçekleşmemiştir. Diğer bir zorluk da nedenlerin belirlenmesine yönelik çabalardır ve gözlenen sonuçların girişimin başarısızlığına mı yoksa girişim yapılmamasına mı bağıli olduğunu belirlemek de zordur. Bunun için uyumun değıerlendirilmesi gereklidir. Steiner ve ark. ONS'ye mükemmel uyum belirlemişlerdir (%97.6) (13) ancak evde yapılan egzersiz programlarına uyumun belirlenmesi zordur. Gelecekteki çalışmalarda sadece nütisyonel girişimlerin değıil egzersiz tipi ve miktarının da raporlanması gerektiğı önerilmektedir. Yakın zamanda uluslararası bir topluluğun parçası olarak Dr. Christophe Pison ve ark. detaylı multimodal ev rehabilitasyon programının etkinliğinin araştırıldığı RKÇ yapmışlar ve 3 ay sonunda



FFM'de anlamlı artış ( $+1.47 \pm 3.04$  kg, kontrol grubuna göre fark  $+1.75$  SEM 0.64;  $p = 0.007$ ) belirlemişlerdir (29). Ancak çalışma grubuna yedi adet 2'şer saatlik eğitim, 3 x 125 ml/gün ONS (günlük total 564 kcal, 28.2 g protein), egzersizleri özendirmek amacıyla haftada bir telefon görüşmesi ve oral testosteron andekanoat (erkeklerde 80 mg günde iki kez, kadınlarda 40 mg günde iki kez) uygulanmıştır. Bu bulgular anlamlı derecede pozitif ve multimodal yaklaşımla FFM'de belirgin artış sağlanabileceğini göstermiştir. Bu RKÇ'ya FFM indeksine (FFMI) göre ve/veya VKİ  $\leq 21$  kg/m<sup>2</sup> olmasına göre hastalar dahil edilmiştir ki bu da nutrisyonel risk altındaki hastaların belirlenebilmesi için klinik deneyimin ve detaylı değerlendirmenin önemini göstermektedir.

## 5. Özet

KOAH'lı hastalarda malnütrisyon ve vücut kompozisyonu bozuklukları sıktır, nutrisyonel depoları tükenmiş bireylerin tanınması zordur ve deneyimli kişiler tarafından detaylı değerlendirme gereklidir. KOAH'lı hastalarda nutrisyon desteğine ait kanıta dayalı temellerin tekrar değerlendirilmesi geleneksel olan KOAH'da malnütrisyonun geri dönüşümsüz olduğu inancını değiştirmiştir ve nutrisyon desteğinin nütriyent alımı, nutrisyon durumu ve fonksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak günümüze kadar elde edilen kanıtların çoğu hazır sıvı ONS'leri tüketen stabil poliklinik hastalarına aittir. Nutrisyon desteğinin hastanede yatan hastalarda da oral alıma yardımcı olacağına ve kayıpları azaltacağına dair kanıtlar vardır ancak belirgin inflamasyon ve kaşeksi durumunda KOAH'ın akut evrelerinde replasyon sağlanması yetersiz olacaktır. Multimodal girişimlerin (nutrisyon + egzersiz ve nutrisyon + egzersiz + testosteron) yararlı olacağına dair pozitif bulgular vardır ve yarar sadece KOAH'da malnütrisyon tedavisine değil aynı zamanda egzersize yanıtın artırılmasına da bağlıdır. Konuyla ilgili giderek artan ilgi nedeniyle nutrisyonun potansiyel immünomodülatuar etkilerinin araştırıldığı ve KOAH'da nutrisyonel girişimlerin toplum ve hastane arasındaki geçişlerdeki koordinasyonuna yönelik çalışmalar beklenmektedir.

## 6. Kaynaklar

1. World Health Organization. World Health Statistics 2008. WHO; 2008.
2. Stratton RJ GC, Elia M. Disease-related Malnutrition: An Evidence Based Approach to Treatment. Oxford, UK.: CABI Publishing (CABI International). 2003.
3. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Clin Nutr. 2017;36(4):1105-9.
4. Schols AM. The 2014 ESPEN Arvid Wretling Lecture: Metabolism & nutrition: Shifting paradigms in COPD management. Clin Nutr. 2015;34(6):1074-9.

5. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *European Respiratory Journal*. 2013;41:1252-6.
6. Christensen PJ, Paine R, 3rd, Curtis JL, Kazerooni EA, Iannettoni MD, Martinez FJ. Weight gain after lung volume reduction surgery is not correlated with improvement in pulmonary mechanics. *Chest*. 1999;116(6):1601-7.
7. Vermeeren MA, Creutzberg EC, Schols AM, Postma DS, Pieters WR, Roldaan AC, et al. Prevalence of nutritional depletion in a large out-patient population of patients with COPD. *Respir Med*. 2006;100(8):1349-55.
8. Cano NJ, Roth H, Court-Ortune I, Cynober L, Gerard-Boncompain M, Cuvelier A, et al. Nutritional depletion in patients on long-term oxygen therapy and/or home mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2002;20(1):30-7.
9. Schols AM, Ferreira IM, Franssen FM, Gosker HR, Janssens W, Muscaritoli M, et al. Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1504-20.
10. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD000998.
11. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616-29.
12. Collins PF, Stratton RJ, Elia M. Nutritional support in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1385-95.
13. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(9):745-51.
14. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(4 Pt 1):1268-74.
15. Weekes CE, Emery PW, Elia M. Dietary counselling and food fortification in stable COPD: a randomised trial. *Thorax*. 2009;64(4):326-31.
16. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
17. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional supplementation in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD000998.
18. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD000998.
19. Sugawara K, Takahashi H, Kasai C, Kiyokawa N, Watanabe T, Fujii S, et al. Effects of nutritional supplementation combined with low-intensity exercise in malnourished patients with COPD. *Respir Med*. 2010;104(12):1883-9.
20. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, Geraerts-Keeris GJ, De Munck DR, Rutten-van Molken MP, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(3):179- 87.

21. Sugawara K, Takahashi H, Kashiwagura T, Yamada K, Yanagida S, Homma M, et al. Effect of anti-inflammatory supplementation with whey peptide and exercise therapy in patients with COPD. *Respir Med*. 2012;106(11):1526-34.
22. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1184-92.
23. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med*. 1996;335(25):1897-905.
24. Saudny-Unterberger H, Martin JG, Gray-Donald K. Impact of nutritional support on functional status during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3 Pt 1):794-9.
25. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*. 2010;29(2):154-9.
26. Snider JT, Jena AB, Linthicum MT, Hegazi RA, Partridge JS, LaVallee C, et al. Effect of hospital use of oral nutritional supplementation on length of stay, hospital cost, and 30-day readmissions among Medicare patients with COPD. *Chest*. 2015;147(6):1477-84.
27. Creutzberg EC, Schols AM, Weling-Scheepers CA, Buurman WA, Wouters EF. Characterization of nonresponse to high caloric oral nutritional therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3 Pt 1):745-52.
28. Turan N, Kalko S, Stincone A, Clarke K, Sabah A, Howlett K, et al. A systems biology approach identifies molecular networks defining skeletal muscle abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS Comput Biol*. 2011;7(9):e1002129.
29. Pison CM, Cano NJ, Cherion C, Caron F, Court-Fortune I, Antonini MT, et al. Multimodal nutritional rehabilitation improves clinical outcomes of malnourished patients with chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2011;66(11):953-60.
30. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD000998.