



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAŞEKTİK KANSER HASTALARINDA ORAL NUTRİSYONEL  
DESTEĞİN HASTALARIN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ,  
PERFORMANS DURUMLARI VE YAŞAM KALİTELERİ  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Fatma Nadide YORULMAZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2013**



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KAŞEKTİK KANSER HASTALARINDA ORAL NUTRİSYONEL  
DESTEĞİN HASTALARIN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİ,  
PERFORMANS DURUMLARI VE YAŞAM KALİTELERİ  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**Dr. Fatma Nadide YORULMAZ**

**Danışman: Prof. Dr. Özkan KANAT**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2013**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler	.....I
Özet	.....II
İngilizce Özet	.....IV
Giriş	.....1
Tanım	.....1
Sınıflama	.....2
Patofizyoloji	.....3
Kaşeksinin Sonuçları	.....5
Tedavi	.....7
Gereç ve Yöntem	.....11
Bulgular	.....12
Tartışma ve Sonuç	.....20
Kaynaklar	.....23
Teşekkürler	.....28
Özgeçmiş	.....29

## ÖZET

Kanser hastalarında istem dışı olarak % 10'dan fazla kilo kaybı kaşeksi olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksi sağ kalım üzerine olan olumsuz etkilerinin yanı sıra radyoterapi ve kemoterapi komplikasyonlarının sıklığını da arttırmaktadır. Kaşeksinin belirleyici faktörleri azalmış kas kitlesi, azalmış vücut kitle indeksi, iştahsızlık, performans durumunda bozulma ve c-reaktif protein (CRP), albumin, hemoglobin, sedimentasyon gibi biyomedikal parametrelerdir.

Bu çalışmada farklı maligniteler nedeniyle takip edilen, 3 aydan fazla yaşam beklentisi olan kanser hastalarında oral yoldan alınan Eicosapentaenoic asitten zengin beslenme desteğinin kilo, yaş, vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi, CRP, albumin, hemoglobin ve sedimentasyon parametreleri üzerindeki etkileri karşılaştırıldı. Bu parametreler tedavi verilmeden önce, 1. ay ve 3. ayda değerlendirildi.

Çalışmamızda Onkoloji Bilim Dalımıza başvuran 25 (4 kadın, 21 erkek) hastaya günde 2 kez toplam 2 kutu (700 gr prosure) ve günde 2 kez toplam 2 kutu (48 gr abound) Eicosapentaenoic asitten zenginleştirilmiş oral beslenme solüsyonu verildi. Etkinlik parametreleri olarak kas kitlesi, azalmış vücut kitle indeksi, iştahsızlık, performans durumunda bozulma ve CRP, albumin, hemoglobin, sedimentasyon karşılaştırıldı.

Çalışmamızda 3 aylık oral nutrisyonel destek tedavisi sonrası hemoglobin, albumin düzeyleri, yağ kitlesi, yağ yüzdesi arasında anlamlı fark saptandı. Ancak hastaların kilo ve kas kitleleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kaşeksi kanser hastalarında önemli bir sorundur ve patofizyolojinin iyi tanınması gerekmektedir. Sonuç olarak kanserin başlangıcından itibaren hastaların nutrisyonel durumlarının da göz önünde bulundurulması hastaların yaşam standartlarının iyileştirilmesinde ve tedaviye yanıt oranlarında olumlu katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** kaşeksi, nutrisyon, albumin, hemoglobin, yağ ve kas kitesi.

## SUMMARY

### **The Effects of Oral Nutritional Support on the Biochemical Parameters, Performance and Life Quality of the Cachectic Cancer Patients**

Cachexia is defined to be the unintentional weight loss of more than 10% in cancer patients. Besides its negative effects on mortality, Cachexia also increases the complication frequencies of radiotherapy and chemotherapy. The defining factors of cachexia are biomedical parameters such as reduced muscle mass, reduced body mass index, loss of appetite, disruption in performance and c-reactive protein (CRP), albumin, hemoglobin, sedimentation.

In this study the effects of orally consumed Eicosapentaenoic acid rich nutrition support on weight, age, body mass index, fat-less body mass, CRP, albumin, hemoglobin and sedimentation parameters are compared on cancer patients that are monitored for different malignancies and have more than 3 months of life expectancy. The parameters are evaluated before, in the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> months of the treatment.

In our study, an eicosapentaenoic acid rich nutrition solution made of 700gr prosure (2 times per day, 2 boxes in total) and 48gr abound (2 times per day, 2 boxes in total) are given to 25 patients (4 female, 21 male) who applied to our Oncology Department. Muscle mass reduced body mass index, loss of appetite, disruption in performance and CRP, albumin, hemoglobin, sedimentation are compared as activity parameters.

After a 3 months long nutrition support treatment, a meaningful difference is detected between the hemoglobin, albumin levels, fat mass, fat percentage. However meaningful differences between patients' weight and muscle masses are not detected.

Cachexia is a crucial problem for cancer patients and the acknowledgement of the physiopathology is needed. As a conclusion,

considering the nutritional conditions from the beginning of cancer, plays an important role for improving the patients' life standards and their response to the treatment.

**Key words:** Cachexia, nutrition, albumin, hemoglobin, fat and muscle mass.

# GİRİŞ

## I. Tanım

Kaşeksi tümör hücrelerinden salınan proinflamatuvar maddeler, konaktaki sistemik inflamasyon ve yaygın metabolik değişiklikler (protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki artmış enerji harcanması gibi) nedeniyle iskelet kası ve yağ dokusunun atrofisi ve kilo kaybıyla giden; hastalarda kötü yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyonlarda bozulma ve kötü prognozla sonuçlanan bir süreç olarak tanımlanmaktadır (1). Kaşeksi kelimesi Yunanca kakos ve hexia (kötü durum) kelimesinden meydana gelmektedir (2). Birçok kanser türü için önemli bir belirleyicidir. Kaşeksi iskelet kası ve yağ doku kaybı, iştahsızlık, artmış bazal enerji harcanması sonucu oluşan; performans durumunda bozulma, yaşam kalitesinde kötüleşme, morbidite ve mortalite riskinde artışla giden bir süreç olarak tanımlanmaktadır (3). Yapılan bir meta analizde ileri evre kanserli ve 90 günden daha az yaşam süresi olan hastalarda kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomlar kötü prognozla korele bulunmuştur (4). İleri evre kanser ve sağ kalım ile ilgili çalışmaların sonucunda uzun zaman önce fizyolojik değişiklikler başlamış olsa da genellikle vücut ağırlığının % 5-10'undan fazla kilo kaybı kaşeksi için belirleyici olmaktadır. Yapılan çalışmalar 6-8 hafta içinde yaklaşık 2,5 kg kayıpların hastaların performans durumunda önemli değişikliklere neden olduğunu göstermiştir (5). Ölüm ise % 30 kayıp olduğunda gerçekleşmektedir (6). Kaşeksinin erişkindeki belirgin klinik özelliği kilo kaybı, çocuklarda ise (endokrin bozukluklar hariç) büyüme geriliğidir. (7).

Ancak kanser hastalarının bu ortak sorununun etiyolojisinde net bir fikir birliği yoktur. Önde gelen bir tanıma göre kaşeksi; kas ve yağ dokuda tümöral faktörlerin doğrudan neden olduğu ya da dolaylı olarak tümör varlığına konağın anormal cevabı sonucu oluşan 'israf (tükenme)' sendromu olarak tanımlanmaktadır (8). Ancak son zamanlardaki tanıma göre yağ doku kaybı giderek önemini yitirmekte ve kaşeksi; yağ dokudan çok kas kaybıyla



giden kompleks bir metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır (7). Son çalışmalar kaşeksi sendromunun belirleyici faktörlerini istemsiz kilo kaybı, azalmış kas kitlesi, iştahsızlık ve biyokimyasal parametreler [c-reaktif protein (CRP), albumin, hemoglobin] olarak tanımlamaktadır (9). İştahsızlık ve halsizlik nedeniyle kanser hastalarında azalmış kas gücü kaşeksiye duyarlılığı da arttırmaktadır. Ayrıca kanser hastalarında kontrol gruplarına göre çok daha fazla istirahat enerjisi harcanması meydana gelmektedir (5).

Kanser hastalarında kaşeksi kilo kaybı, beden kitle indeksi (BKİ) ve kas kitlesi kaybı göz önüne alınarak değerlendirilebilir (10).

- Normal beslenmede son altı aydaki kilo kaybı %5 ve daha fazla,
- BKİ  $20\text{kg}/\text{m}^2$ 'den az ve kilo kaybı %2'den fazla
- Ekstremiteler iskelet kas indeksi erkeklerde  $7.26\text{kg}/\text{m}^2$ , kadınlarda ise  $5.45\text{kg}/\text{m}^2$ 'den daha az ve %2 kilo kaybı,
- Yağ dokusu dışı tüm BKİ erkeklerde  $14.6\text{kg}/\text{m}^2$ , kadınlarda  $11.4\text{kg}/\text{m}^2$ 'den daha az.

Sıvı retansiyonu, büyük tümör kitlesi veya obezite varlığı gibi durumlarda direkt kas kitlesi ölçümü önerilmektedir (10).

## II. Sınıflama

Uluslararası konsensüse göre kanser kaşeksi, ilerleyici bir durum olarak nitelendirilmiştir ve klinik olarak belirlenen üç evresi vardır: prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi. Prekaşeksi evrede erken klinik ve metabolik işaretler vardır (örn. anoreksi ve bozulmuş glukoz toleransı). Bu evrede var olan istemsiz kilo kaybının (%5) önüne geçilebilir. İlerleme riski; kanser tipi ve evresi, sistemik inflamasyon varlığı, azalmış besin alımı ve antitümör tedaviye yanıtızsızlık gibi faktörlere göre değişiklik gösterir. Kaşeksi evresi son altı ayda stabil vücut kitlesinin %5'inden daha fazlasını kaybeden veya BKİ  $20\text{kg}/\text{m}^2$ 'den az olan ve devam eden kilo kaybı %2'den fazla olan hastalardır. Bu hastalarda gıda alımında azalmaya ve sistemik inflamasyona sık rastlanır, ancak henüz refrakter evreye girmemişlerdir. Refrakter kaşeksi evresinde, ileri evre kanserin bir sonucu olarak veya antikanser tedaviye

yanıtsız hızlı ilerleyen hastalık varlığıyla klinik olarak dirençli olan kaşeksi ortaya çıkar. Bu evre, aktif katabolizma veya kilo kaybının aktif olarak yönetilmesini sağlayan faktörlerin varlığıyla karakterizedir. Refrakter kaşeksi, düşük performans durumu ve üç aydan daha az yaşam beklentisiyle karakterizedir.

### **III. Patofizyoloji**

Kaşektik hastalarda artmış inflamasyon ve enerji metabolizmasındaki dengenin bozulması gibi metabolik değişiklikler rol oynamakta, bunların sonucunda kilo kaybı meydana gelmektedir (11). Kaşektik kanser hastaları gastrointestinal kanaldaki tıkanıklıklar, kabızlık, hareketsizlik gibi fizyolojik değişiklikler ve depresyon, ağrı, kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri gibi psikolojik faktörlerle sıklıkla karşı karşıya kalmaktadırlar. Kaşektik hastalardaki metabolik değişiklikler tümör hücrelerine ait faktörler, konağa ait nöroendokrin ve akut faz reaktanları gibi faktörler ve bu ikisi arasındaki etkileşimler olarak sıralanabilir.

#### **III.A. Tümör Hücrelerine Ait Faktörler**

Tümör hücreleri hem inflamasyon hem de prostetik faktörler ile konağın inflamatuvar yanıtını uyarmakta, proteolizi indükleyen ve lipid metabolizmasına etki eden lipid mobilize edici faktörler gibi prostetik faktörleri salgılamaktadır (12, 13). Proteolizi indükleyici faktörler kilo kaybıyla giden pankreas, kolon, akciğer, over, meme ve karaciğer kanserli hastalarda tanımlanmıştır (14). Tümör hücreleri hem inflamasyon hem de prostetik faktörler ile konağın inflamatuvar yanıtını uyarmaktadır. Proteolizi indükleyen ve lipid metabolizmasına etki eden lipid mobilize edici faktörler gibi prostetik faktörleri salgılamaktadır (15). Proteolizi indükleyici faktörler kilo kaybı olan pankreas, kolon, akciğer, over, meme ve karaciğer kanserli hastalarda tanımlanmıştır (14).

#### **III.B. Konak Tümör Etkileşimi**

Tümör mikro çevresinden inflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi kaşeksi gelişmesinde rol oynamaktadır. Pro-inflamatuvar sitokinlerin [Tumor

Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6)] üretiminin primer olarak tümörden veya konağın inflamatuvar hücrelerinden üretilip üretilmediği henüz net değildir. Birçok malignensili ve kaşektik hastada hem tümör hücrelerinden hem de konak inflamatuvar hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin ve akut faz reaktanlarının salındığını gösteren hipotezler mevcuttur (16).

Özefagus kanserli hastaların tümöral dokularında TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin konsantrasyonunun yüksek olduğu gösterilmiştir (17). TNF-  $\alpha$  ve proteoliz indükleyici faktör gibi faktörler kaşektik hastalarda iskelet kas atrofisinde majör belirleyicilerdendir. Proteoliz indükleyici faktör seviyeleri kaşeksinin ortaya çıkmasıyla koreledir. Proteolizi indükleyici faktör antagonistleri kanser hastalarında kas kaybını önlemede en önemli faktörlerden biridir (17).

### **III.C. Konak Cevabına Bağlı Faktörler**

#### **III.C.a. Akut Faz Proteinleri**

İnflamatuvar yanıtta akut faz cevabının yaptığı sistemik değişiklikler netlik kazanmamıştır (18). Ancak solid epitelyal kanserli hastaların %50'den fazlasında akut faz protein cevabı artmıştır (19). Bu cevap hipermetabolizmaya, örneğin pankreas kanserli hastalarda istirahat enerji harcanmasında artışa ve enerji alımında azalmaya yol açmaktadır. Dolayısıyla bu cevabın yine kilo kaybı ve kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (20, 21).

CRP sistemik inflamatuvar cevabın büyüklüğünü değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntemdir. Modifiye Glasgow Prognoz Skoru; CRP ve albumin düzeylerine göre oluşturulmuş olan evre, tedavi ve yaşam süresinden bağımsız basit bir skorlama sistemidir (18, 22, 23).

Yüksek CRP konsantrasyonu hastanede yatan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölümler içinde bir risk artışına işaret etmektedir. CRP> 80mg/L olan hastalarda mortalite riskinde 22,8 kat artış olduğu saptanmıştır (24). Yine inoperable küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada kilo kaybı ile yüksek serum CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu saptanmıştır (25). Yüksek CRP düzeyleri pankreas, akciğer,

melanoma, multiple myeloma, lenfoma, over, renal ve gastrointestinal tümörlerde kötü prognoz belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (26).

Kaşeksi mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kanserli hücrelerden salınan akut faz reaktanlarının iskelet kasının protein metabolizmasında katabolitik değişikliklere neden olarak etki gösterdiği düşünülmektedir (27).

### **III.C.b. Nöroendokrin Faktörler**

İnsülin direnci, anabolik aktivitenin azalması ve artmış kortizol salınımı gibi faktörler kanser hastalarında nöroendokrin regülasyonun bozulmasına neden olmaktadır. TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinler insülin direncinden sorumlu tutulmaktadır (28). Testesteron ve benzeri endojen hormonların kas kitlesi ve protein sentezi üzerine olumlu etkilerini olduğu gösterilmiştir (29). Dolayısıyla direk tümörün kendisinden veya konağın tümör hücrelerine karşı cevabı sonucu endojenlerin ve anabolik büyüme faktörlerinin etkilenmesi ile kaşeksi oluşmaktadır (29).

### **III.D. İştahsızlık ve Kaşeksi**

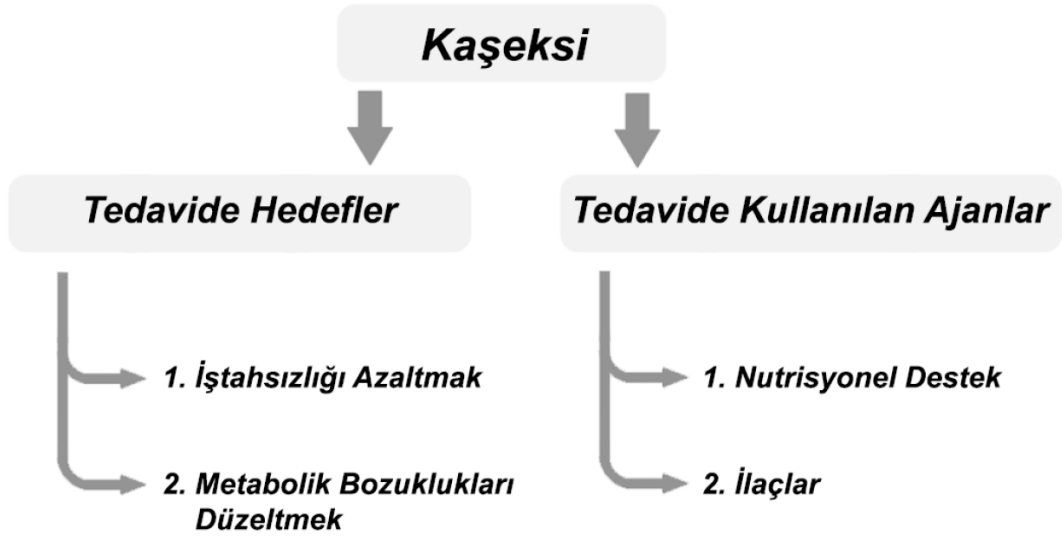
Bulantı, kusma, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak hastalarda iştahsızlık oluşmaktadır. İştahsızlık, kaşeksinin oluşmasında bir risk faktörü olarak düşünülmektedir ancak aralarındaki ilişki net olarak bilinmemektedir. Kanser hastalarında besin alımının artırılması tek başına kaşeksiyi geriye döndürememektedir ve kanser kaşeksisinde yağ kitlesindeki kayıp daha ön planda ortaya çıkmaktadır (30).

## **IV. Kaşeksinin Sonuçları**

### **IV.A. Sağ Kalım**

Kilo kaybı kanser hastaları için önemli bir prognostik faktördür (3). Kilo kaybı miktarı tümör tipi, boyutu ve evreye bağlı olarak değişmektedir. Kilo kaybının en yüksek insidansı solid tümörlerde örneğin; gastrik kanser, pankreas, akciğer, kolorektal, baş ve boyun tümörlerinde görülmüştür. Solid tümörleri olan hastalarda normal vücut ağırlığında %10'dan fazla kilo kaybı

saptanmıştır. Meme ve hematolojik kanserli hastalarda kilo kaybı riski ise daha düşük bulunmuştur (31).



Şekil-1. Argiles.

Kilo kaybının sağ kalım üzerine olumsuz etkilerinin yanısıra cerrahi komplikasyonların, radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin komplikasyonlarının insidansında da artışa yol açtığı bildirilmiştir. Kilo kaybı olan hastalarda kemoterapi dozlarının daha düşük olduğu, daha sık ve daha şiddetli doz kısıtlayıcı toksisite geliştiği gösterilmiştir (32).

#### IV.B. Yaşam Kalitesi

Kaşeksi, hastalarda morbidite üzerine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Palyatif kemoterapi alırken kilo vermeye devam eden hastalarda kilosu stabil olan hastalara göre genel yaşam kalitesi ve performans skorunda düşme olmaktadır (33).

#### IV.C. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite kaşeksinin değerlendirilmesinde objektif, güvenilir bir fonksiyonel sonuç ölçütü olarak tanımlanmıştır (34). Ancak fiziksel aktivitenin ölçüt birimi araştırmacılar için önemli bir sorun teşkil etmiştir. Çünkü ölçüm zaman almakta ve indirekt kalorimetre gibi pahalı ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin kullanıldığı araştırmalar şunu göstermiştir ki kaşektik hastalarda istirahat enerjisi yüksek olabilmekte, toplam enerji kilo kaybeden hastalarda düşmekte bu da fiziksel aktivitenin azalmasına yol

açmaktadır (35). Kaşektik hastalardaki fiziksel aktivitenin spinal kord yaralanması olan ve evde bakılan hastalarla benzer oranlarda olduğu saptanmıştır (35). Ayrıca palyatif kemoterapi alan kanser hastaları çok daha fazla oturmakta, yatmakta ve %43 daha az adım atmaktadır. Yatak istirahatinin sağlıklı insanlarda bile protein sentezindeki azalmaya bağlı olarak iskelet kası kitlesinde azalmaya yol açtığı bilinmektedir (36).

Sonuç olarak fiziksel fonksiyon kaybı performans durumunu, günlük yaşam aktivitelerini, sosyal bağları azaltmakta; vücut şeklinin ve hayat kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır (36).

## **V. Tedavi**

### **V.A. Tedavinin Amaçları**

Kanser kaşeksisi kötü prognozla ilişkili olduğu için tedavi çoğunlukla semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasını amaçlamaktadır. Gastrointestinal kanserli kemoterapi alan hastalardan kilo kaybı duranlarda; kilo kaybı devam eden hastalara göre hayatta kalma süresinin 8.1 aydan 15.7 aya kadar arttığı gösterilmiştir (32). Fonksiyonel kapasitenin değişiminde, ölüm oranının artmasında ve malnutrisyonla ilişkilendirilen diğer olumsuz durumların ortaya çıkmasında en önemli sebep yağsız vücut kitlesindeki kayıptır. Fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde hastaların hem sabit kiloda olmaları hem de kaşektik süreçte iken kaybettikleri yağsız dokuyu geri kazanmaları gerekmektedir. Kanser hastalarında kaşeksinin yaşam standartlarındaki güçlü etkisi kanserin başlangıcından itibaren nutrisyonel durumların da göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla beslenme desteği tanı anında verilmeye başlanmalıdır. Nutrisyonel destek prekaşektik fazdaki hastalarda vücut ağırlığında %10'dan fazla kayıp ve CRP düzeylerinde artış üzerine daha iyi sonuçlar vermektedir. Ayrıca prekaşektik hastalarda oral veya parenteral nutrisyon desteğinin olumlu katkılarının olduğu gösterilmiştir (37, 38).

Avrupa Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ESPEN) bir konsensusunda oral nutrisyon desteği olan veya olmayan diyetin tedaviye bağlı kilo kaybının, tedavinin kesilmesinin önlenmesi, gastrointestinal sistem veya baş boyun kanserli; kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda diyet alımının artırılması konularında etkilerinin olduğunu gösteren kanıtlar sunmuştur (39).

Ancak ileri kaşektik hastalarda (%10'dan fazla kilo kaybı, sistemik inflamasyon ve iştah azalması) besin takviyesinin beslenme durumunda, yağsız vücut kitlesinin artışında önemli bir rolünün olmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur. Nutrisyonel destek ile ilgili en geniş çaplı araştırmalardan birini yapmış olan Elia ve arkadaşları kemoterapi, radyoterapi alan veya cerrahiye giden hastalarda mortalitede önemli bir farklılık olmadığını göstermiştir (40). Yine kanser hastalarında parenteral nutrisyon üzerine yapılan sistematik bir çalışmada mortalitede anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (41).

Kanser kaşeksisinde tedavinin öncelikli amacı yağsız vücut kitlesinin artırılması, istirahat enerji harcanmasının, iştahsızlığın azaltılması, performans durumunun iyileştirilerek kaşektik hastalarda yaşam kalitesinin artırılmasına çalışılmasıdır. Her hastaya risk faktörleri ve beslenme durumu değerlendirilerek tedavi verilmelidir (42). Hastanın hastalığı, evresi, boyu, kilosu, kilo kaybı, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı gibi durumlar tedavi seçiminde göz önünde bulundurulmalıdır (43).

Her hastanın beslenme durumu, tedavi sürecinde beslenme durumunda meydana gelen değişimler, ağrı, bulantı, kusma, tat alma bozukluğu gibi iştahsızlığa neden olabilecek tüm faktörler gözden geçirilerek kaşeksi tedavisi düzenlenmelidir (44).

Hastaların tedavisinde esansiyel aminoasitler, vitamin desteği ve gerektiğinde elektrolit desteği verilmelidir (44). Ayrıca beslenme desteği mümkün oldukça fizyolojik yol olan oral yoldan uygulanmalıdır. Bulantı, kusma şikayeti varsa öncelikle bu semptomlar giderilmeli, hastanın tolere edebileceği düşük dozlarla tedavi başlanmalıdır. Kokusuz ve taze gıdalar olmasına dikkat edilmelidir, yağlı ve gaz yapıcı yiyeceklerden kaçınılmalıdır.

Hastaların isteği doğrultusunda sevdiği, rahat tüketebileceği ve mümkünse kalorisi yüksek gıdalar seçilmelidir (44, 45).

## **V.B. Tedavide Kullanılan Ajanlar**

### **V.B.a. Eicosopentaenoik acid (EPA)**

EPA omega 3 ailesinden uzun zincirli poliansatüre yağ asiti (PUFA) olup kanser kaşeksisi ile arasındaki çok uzun yıllardan beri incelenmektedir. EPA'nın kanser kaşeksisi ile ilişkisi iki bakımdan belirtilmiştir.

- Kilo kaybı gibi tümöre dayalı metabolik anormalliklerdeki etkileri
- İmmun fonksiyonda modulasyona sebep olması

Diyette belirtilenden daha fazla EPA tüketilmesi durumunda EPA; hücre zarındaki fosfolipidlerde bulunan araşidonik asitle (AA) yer değiştirmekte, bu durumda prostaglandin ve lökotrien sentezinde substrat olarak davranmaktadır, araşidonik asit yerine EPA'dan üretilen eikasanoidler ise inflamasyon oluşmasında daha düşük bir potansiyele sahiptir.

Diyetteki bu yağ asidi modulasyonu da proliferasyon, fagositoz, sitotoksitate ve sitokin üretimi gibi birçok immün süreçte önemli bir etkiye neden olmaktadır (46).

### **V.B.b. Farmokolojik Ajanlar**

Megestrol asetat en sık kullanılan ajanlar arasındadır. Kaşektik hastalarda kilo artışı ve iştah artışı sağladığını gösteren birçok çalışma mevcuttur ancak yaşam kalitesinde belirgin bir artışa yol açmamaktadır (47) . Megestrol asetat ile diğer ajanlar karşılaştırıldığında megestrol asetat ile trombolitik olay riski arasında daha fazla ilişki olduğu saptanmıştır (48). İleri evre kanserlerde antienflamatuvar (COX inh) ajanlar da kilo kaybını azaltabilmekte ve performans durumunun iyileştirilmesine katkıda bulunabilmektedir (49). Ayrıca COX 2 inhibitörü olan meloksikam proteolize karşı etkinlik göstermektedir (50).  $\beta$ - adrenerjik reseptör blokajı da kanser hastalarında istirahat enerji harcanmasını azaltmakta lipolizi ve proteolizi inhibe etmektedir (51). Böylece katekolaminlerin indüklediği katabolizma da azalmaktadır (52). Talidomid ve pentoksifilin gibi sitokin seviyelerini düşüren ajanlar ise yapılan çalışmalarda daha düşük aktivite göstermiştir (53).



Spesifik anti TNF- $\alpha$  ajanlar; etanercept ve infliksimab ise iştah ya da vücut kitlesi açısından pozitif etki göstermemiştir (54, 55).

Kortikosteroidlerin iştahı arttırma, ağrı ve kusmayı azaltma dolayısıyla yaşam kalitesini yükseltme etkileri nedeniyle yaygın kullanılmasına rağmen protein kaybı, insülin direnci, su tutulması ve adrenal supresyon gibi yan etkileri bulunmaktadır ve sıklıkla hastalığın preterminal döneminde ve kısa süreli olarak kullanılmaktadır (56, 57).

Nandrolone, oxandrolone gibi anabolik steroid türevlerinin klinik çalışmaları ise yoktur.

### **V.B.c. Kombinasyon Tedavileri**

Kanser vakalarında katabolizma ve inflamasyonu azaltan, iştahı ve oral alımı arttıran, anabolizmayı özellikle yağsız vücut kitlesini arttıran altın standart bir tedavi yöntemi yoktur. Sonuç olarak kanser kaşeksisinde kombinasyon tedavileri önerilmektedir (58).

### **V.B.d. Potansiyel Tedavi Hedefleri**

Laboratuvar ortamında iyi sonuçlar veren ajanlar klinik çalışmalarda iyi etkiler göstermemesine rağmen devam eden araştırmalar yeni ajanların ve terapötik hedeflerin keşfini sağlamaktadır. Bunların büyük kısmı melanokortin iştah regülasyon sisteminin değiştirilmesine odaklanmıştır (59). Miyostatin de kas kitlesinin düzenlenmesinde rol alan bir büyüme faktörüdür (60). Miyostatin inhibitörleri ve IL-6 antagonistleri de řu anda çalışma aşamasındadır (61).

Kanser kaşeksisi olan hastaların düzgün bir şekilde tedavi edilmesinde klinik, fonksiyonel ve biyokimyasal parametrelerin ortak bir tanımının yapılması ve birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. İnflamasyonun sürece mi neden olduğu veya süreç sonucunda mı ortaya çıktığı gibi birkaç konu ise hala çözülememiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya fakültemiz Araştırma Etik Kurulu'nun 28 Şubat 2012 tarih ve 2012- 5/6 nolu kararı ile başlanmıştır. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı polikliniği ve kliniğinde farklı maligniteler nedeniyle takip edilen, kaşektik (%10'dan fazla kilo kaybı olan), ve 3 aydan fazla yaşam beklentisi olan hastalar çalışmaya alındı. Yaş sınırlaması getirilmedi. Kemoterapi ve/veya radyoterapi alanlar da dahil edildi. Kaşeksi nedeniyle en az 3 ay boyunca Eicosapentaenoic asit (700gr/gün) (Prosure; Abbott Beslenme Labaratuvarı, İstanbul, Türkiye) ve L-glutamin, L-arginin (48gr/gün) (Abound; Abbott Beslenme Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye) içeren oral beslenme desteği almış ve düzenli olarak takibe gelen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların düzenli olarak oral beslenme tedavisi almadan önceki verileri 0. ay olarak kabul edildi, oral beslenme tedavisi başladıktan sonraki 1. ve 3. ay verileri ile karşılaştırma yapıldı. Hastaların oral beslenme tedavisi almadan önceki boy, kilo, vücut kitle indeksi değerleri; düzenli olarak oral beslenme desteği aldıktan sonraki değerler ile karşılaştırıldı. Kaşeksinin belirleyici biyokimyasal parametrelerinden hemoglobin, albumin, sedimentasyon ve crp değerleri de oral beslenme desteği almadan önceki değerleri ve düzenli olarak 3 ay oral beslenme desteği aldıktan sonraki değerleri ile geriye dönük olarak, veriler dosyadan taranarak karşılaştırıldı ve bu biyokimyasal parametrelerin kanser hastalarında kötü yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyonlarda bozulma ve kötü prognozla sonuçlanan multifaktöriyel bir süreç olan kaşeksinin iyileştirilmesinde olumlu katkısının olup olmadığı araştırıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya farklı maligniteler nedeniyle takip edilen, kaşektik (%10'dan fazla kilo kaybı olan), ve 3 aydan fazla yaşam beklentisi olan, kaşeksi nedeniyle en az 3 ay boyunca günde 2 kez prosure (EPO) ve yine günde 2 kez abound (Lglutamin, L-arginin) içeren oral beslenme desteği almış ve düzenli olarak takibe gelen toplam 25 hasta alındı. Vakaların 4'ü kadın, 21'i erkekti. Ortalama yaş 62 idi. Akciğer kanseri tanılı 5 hasta, mide kanseri tanılı 7 hasta, tiroid kanseri tanılı 1 hasta, kolorektal kanseri tanılı 4 hasta, pankreas kanseri tanılı 3 hasta, kolanjiosellüler kanseri tanılı 2 hasta, Özefagus kanseri tanılı 2 hasta ve over kanseri tanılı 1 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ve cinsiyete dayalı dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

**Tablo-1.** Hastaların dağılımı.

	Kadın	Erkek
Yaş ortalaması	58 (31-72)	62 (48-79)
Cinsiyet	4 (%16)	21 (%84)

Hastaların malignite tiplerine göre dağılımı ise Tablo-2'de verilmiştir.

**Tablo-2.** Hastaların malignite tipleri.

Malignite Tipi	Hasta Sayısı
Akciğer Kanseri	5
Mide Kanseri	7
Tiroid Kanseri	1
Kolorektal Kanser	4
Pankreas Kanseri	3
Kolanjiosellüler Kanser	2
Özefagus Kanseri	2
Over Kanseri	1

Hastaların %20'si evre 3, %80'i evre 4 idi. 23 hasta (%92) kemoterapi almış, 2 hasta (%8) ise kemoterapi almamıştı. Hastaların 11'i (%44) radyoterapi almış, 14'ü (%56) ise radyoterapi almamıştı. Tüm hastaların 10'u (%40) hem kemoterapi hem de radyoterapi almıştı. 15 hasta (%60) ise kemoterapi veya radyoterapi almıştı. Hastaların evre, kemoterapi ve radyoterapi verileri Tablo-3, ve 4'de özetlenmiştir.

**Tablo-3.** Tüm hastalarda evre oranları.

Evre	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
3	5	20
4	20	80
Toplam	25	100

**Tablo-4.** Tüm hastalarda kemoterapi ve radyoterapi oranları.

	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Kemoterapi Alan	23	92
Kemoterapi Almayan	2	8
Radyoterapi Alan	11	44
Radyoterapi Almayan	14	56
Kemoterapi ve Radyoterapi Alan	10	40
Kemoterapi ve Radyoterapi Almayan	15	60

Hastaların 13'ü (%52) primer malignitesi nedeniyle operasyon geçirmiş, 12'si (%48) ise operasyon geçirmemişti. Hastaların operasyon oranları Tablo-5'te özetlenmiştir.

**Tablo-5.** Tüm hastalarda operasyon oranları.

	Hasta Sayısı	Hasta Yüzdesi (%)
Operasyon Geçiren	13	52
Operasyon Geçirmeyen	12	48
Toplam	25	100

Takibe alınan hastalarda 0. ayda bakılan hemoglobin (Hgb) değeri ortalaması 12.07g/dL (8.71-15.4g/dL) iken, 1. ayda 11.3g/dL (7.9-13.6g/dL), 3. ayda ise 10.3g/dL (6.14-13.4g/dL) olarak saptandı. 0. ay hemoglobin median değeri 11.9g/dL; 1. ay hemoglobin median değeri 11.5g/dL; 3. ay hemoglobin median değeri ise 10.6g/dL olarak bulundu. 0. ay hemoglobin değeri ile 1. ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulundu. Tablo-6'da hastaların hemoglobin değeri oranları verilmiştir.

**Tablo-6.** Tüm hastalarda 0. 1. ve 3. ay hemoglobin değeri oranları (g/dL).

	Hgb 0. ay	Hgb 1. ay	Hgb 3. ay
Ortalama	12.07	11.32	10.38
Median Değeri	11.9	11.5	10.6
Minimum Değeri	8.71	7.9	6.14
Maksimum Değeri	15.4	13.6	13.4

Hastaların 0. ay serum albumin (Alb) değeri ortalaması 3.62g/dL (2.2-4.7g/dL), median değeri 3.6g/dL; 1. ay serum albumin değeri ortalaması 3.57g/dL (2.2-4.5g/dL), median değeri 3.7g/dL; 3. ayda ise serum albumin ortalaması 3.12g/dL (1-4.2g/dL) ve median değeri ise 3.2g/dL olarak saptandı. Albumin düzeyleri arasında 0. ay ile 1. ay değerleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı, 0. ay ile 3. ay arasında ise anlamlı ilişki saptandı. Hastaların albumin değeri ortalamaları Tablo-7'de verilmiştir.

**Tablo-7.** Tüm hastalarda serum albumin değeri ortalaması (g/dL).

	Alb 0. ay	Alb 1. ay	Alb 3. ay
Ortalama	3.62	3.57	3.12
Median Değeri	3.6	3.7	3.2
Minimum Değeri	2.2	2.2	1.0
Maksimum Değeri	4.7	4.5	4.2

Kaşeksinin önemi bir belirleyicisi olan serum C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri de hastalarda karşılaştırıldı. 0. ay CRP değeri ortalaması tüm hastalarda 6.72mg/dL (0.33-17.5mg/dl), median değeri 5.1mg/dL; 1. ay CRP değeri ortalaması 4.96mg/dL (0.38 -16.3 mg/dL), median değeri 3.5mg/dL; 3. ay CRP değeri ortalaması 5.52mg/dL (0.32-21.1mg/dL) ve median değeri ise 3.16mg/dL olarak saptandı. Hastaların 0. ay CRP değeri ile 1. ay ve 3. ay CRP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların 3 aylık takipteki CRP oranı arasındaki ilişki Tablo-8'de verilmiştir.

**Tablo-8.** CRP oran tablosu (mg/dL).

	CRP 0. ay	CRP 1. ay	CRP 3. ay
Ortalama	6.72	4.96	5.52
Median Değeri	5.1	3.5	3.16
Minimum Değeri	0.33	0.38	0.32
Maksimum Değeri	17.5	16.3	21.1

Tüm hastaların 0. ay eritrosit sedimentasyon oranı (ESR) ortalaması 33.36mm/saat (2-120mm/saat), median değeri 27mm/saat; 1. ayda 32.44mm/saat (2-92mm/saat), median değeri 27mm/saat; 3. ayda ise 29.48mm/saat (2-83mm/saat) ve median değeri de 29mm/saat olarak hesaplandı. 0. ay sedimentasyon değeri ile 1. ve 3. ay karşılaştırıldı. Anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların sedimentasyon oranı Tablo-9'da verilmiştir.

**Tablo-9.** Sedimentasyon oranları (mm/saat).

	ESR 0. ay	ESR 1. ay	ESR 3. ay
Ortalama	33.36	32.44	29.48
Median Değeri	27.89	31	29
Minimum Değeri	2	2	2
Maksimum Değeri	120	92	83

Hastalar kilo, yağ kitlesi, kas kitlesi ve yağ yüzdesi oranlarına göre de analiz edildi. Takibin 0. ayındaki kilo ortalaması 60.38 kg (40.2-84.1 kg) ve median değeri 57.2; 1. ay kilo ortalaması 58.93 kg (36.1-78.8kg), median değeri 56kg; 3. ay kilo ortalaması ise 58.4kg (37.6-78.8kg) ve median değeri de 58.4kg olarak hesaplandı. Kilo ortalaması 0. ay değeri ile 1. ve 3. ay değeri karşılaştırıldı ve anlamlı ilişki saptanmadı. Konuyla ilgili sonuçlar Tablo-10'da özetlenmiştir.

**Tablo-10.** Kilo oranları arasındaki ilişki (kg).

	Kilo 0. ay	Kilo 1. ay	Kilo 3. ay
Ortalama	60.38	58.93	58.4
Median Değeri	57.2	56	58.4
Minimum Değeri	40.2	36.1	37.6
Maksimum Değeri	84.1	78.8	78.8

Hastaların 3 ay boyunca kas kitleleri arasındaki oranlarda ise 0. ay kas kitlesi ortalaması 13.2kg (9.2-18kg), median değeri 13kg; 1. ayda kas kitlesi ortalaması 13.26kg (9.3-17.4kg), median değeri 12.7kg; 3. ayda kas kitlesi ortalaması 12.82kg (7.8-17.5kg) ve median değeri 12.7kg olarak hesaplandı. Kas kitlesi 0. ay oranı ile 1. ve 3. ay oranı karşılaştırıldı, anlamlı ilişki saptanmadı. Konuyla ilgili sonuçlar Tablo-11'de özetlenmiştir.

**Tablo-11.** Kas kitlesi oranları (kg).

	Kas Kitlesi 0. ay	Kas Kitlesi 1. ay	Kas Kitlesi 3. ay
Ortalama	13.2	13.29	12.82
Median Değeri	13	12.7	12.7
Minimum Değeri	9.2	9.3	7.8
Maksimum Değeri	18	17.4	17.5

Hastaların yağ kitleleri ortalaması 0. ayda 11.26kg (1.2-22.2kg, median değeri 13.2kg); 1. ay yağ kitlesi ortalaması 9.21kg (0.8-19.7kg),

median değeri 9kg; 3. ayda ise yağ kitlesi ortalaması 9.08kg (3.2-19.8kg) ve median değeri de 9.2kg olarak hesaplandı. 0. ay yağ kitlesi oranları ile 1. ve 3. ay yağ kitlesi oranları karşılaştırıldı ve anlamlı ilişki saptandı. Yağ kitlesi oranları Tablo-12'de özetlenmiştir.

**Tablo-12.** Yağ kitlesi oranları (kg).

	Yağ Kitlesi 0. ay	Yağ Kitlesi 1. ay	Yağ Kitlesi 3. ay
Ortalama	11.26	9.21	9.08
Median Değeri	13.2	9	9.2
Minimum Değeri	1.2	0.8	3.2
Maksimum Değeri	22.2	19.7	19.8

Çalışmada hastaların yağ yüzdesi oranları da karşılaştırılmış olup 0. ay yağ yüzdesi tüm hastalarda %17.82 (%2.9-%33.1) ve median değeri %19.6; 1. ayda %14.88 (%0.8-%30.8), median değeri %14.8; 3. ayda %15.14 (%7.6-%30.7) ve median değeri de %13.9 olarak hesaplandı. 0. ay yağ yüzdesi oranı ile 1. ay yağ yüzdesi oranı karşılaştırıldı, anlamlı ilişki saptandı ancak 0. ay ile 3. ay yağ yüzdesi oranı karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı. Yağ yüzdesi oranları Tablo-13'de belirtilmiştir.

**Tablo-13.** Yağ yüzdesi oranları (%).

	Yağ Yüzdesi 0. ay	Yağ Yüzdesi 1. ay	Yağ Yüzdesi 3. ay
Ortalama	17.82	14.88	15.14
Median Değeri	19.6	14.8	13.9
Minimum Değeri	2.9	0.8	7.6
Maksimum Değeri	33.1	30.8	30.7

Hastaların basitleştirilmiş anoreksi anketi sonuçlarına (BASO) göre yapılan istatistiksel analizde 0. ayda ortalama değer 5.76 (4-8), median değer 6; 1. ayda ortalama değer 4.96 (3-7), median değer 6; 3. ayda ortalama değer 3.68 (2-7) ve median değer de 4 olarak hesaplandı. 0. ay



basitleştirilmiş anoreksi anketi sonuçları oranı 1. ve 3. ay ile karşılaştırıldı ve anlamlı ilişki saptandı. Konuyla ilgili sonuçlar Tablo-14'de verilmiştir.

**Tablo-14.** Basitleştirilmiş anoreksi anketi sonuçları.

	BASO 0. ay	BASO 1. ay	BASO 3. ay
Ortalama	5.76	4.96	3.68
Median Değeri	6	5	4
Minimum Değeri	4	3	2
Maksimum Değeri	8	7	7

Hastaların son 7 gün içindeki iştah kaybı tanımlamaları düzeyleri arasında bakılan analizde 0. ayda hastaların 13'ü (%52) iştah kaybını az, 12'si (%48) orta olarak; 1. ayda 2'si (%8) az, 15'i (%60) orta, 8'i (%32) ciddi olarak; 3. ayda ise 2'si (%8) az, 9'u (%36) orta ve 14'ü (%56) ciddi olarak tanımlamıştır. Konuyla ilgili sonuçlar Tablo-15'de verilmiştir.

**Tablo-15.** İştah kaybı tanımlamaları oranı.

	Az		Orta		Ciddi	
	Hasta Sayısı	(%)	Hasta Sayısı	(%)	Hasta Sayısı	(%)
0. ay	13	52	12	48	0	0
1. ay	2	8	15	60	8	32
3. ay	2	8	9	36	14	56

Hastalara yapılmış olan Kansere Tedavi Anoreksi/Kaşeksi Fonksiyonel Değerlendirmesi Skoruması'ndan (ACS 12) elde edilen istatistiksel verilerde ise 0. ayda ortalama değer -8.64, minimum değer -19, maksimum değer 1, median değer -8; 1. ayda ortalama değer -15.4, minimum değer -26, maksimum değer -2, median değer -16; 3. ayda ise ortalama değer -22.8, minimum değer -32, maksimum değer -7 ve median değer de -24 olarak bulunmuştur. 0. aydaki ACS 12 Kansere Tedavi Anoreksi/Kaşeksi Fonksiyonel Değerlendirmesi Skoruması oranı 1. ve 3. ay değeri ile karşılaştırıldı ve

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Konuyla ilgili veriler Tablo-16'da detaylarıyla verilmiştir.

**Tablo-16.** ACS 12 kanser tedavi anoreksi/kaşeksi fonksiyonel değerlendirme skorlaması oranları.

	ACS 12 0. ay	ACS 12 1. ay	ACS 12 3. ay
Ortalama	-8.64	-15.4	-22.8
Median Değeri	-8	-16	-24
Minimum Değeri	-19	-26	-32
Maksimum Değeri	1	-2	-7

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Kaşeksi tümör hücrelerinden salınan proinflamatuvar maddeler, konaktaki sistemik inflamasyon ve yaygın metabolik değişiklikler (protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasındaki artmış enerji harcanması gibi) nedeniyle iskelet kası ve yağ dokusunun atrofisi ve kilo kaybıyla giden; sonuçta hastalarda kötü yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyonlarda bozulma ve kötü prognozla sonuçlanan mutlifaktoriyel bir süreçtir (1). Birçok kanser türü için önemli bir belirleyicidir. Kaşeksi iskelet kası ve yağ doku kaybı, iştahsızlık, artmış bazal enerji harcanması sonucu oluşmakta ve hastaların performans durumunda bozulmaya, yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olarak morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkilemektedir (3). Bu nedenle tedavisi hastalar için prognozda önem taşımaktadır. Kaşeksi tedavisi basit, güvenilir, kolay uygulanabilir olmalıdır.

Ancak kesinleşmiş ideal bir yöntemin olmaması, yan etki, tolerebilite gibi nedenlerle tedaviye hasta uyumunun zor olmasından dolayı kanser hastalarında kaşeksi tedavisi kolay olamamaktadır. Kanser kaşeksisi üzerine yapılan çalışmalarda tekli tedaviden çok kombinasyon tedavilerinin daha başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Bu konuda geniş araştırmaları olan Argile ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tekli tedaviden çok sistematik farklı kombinasyon tedavilerinin daha başarılı olduğu gösterilmiştir (62). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda medroksiprogesteron içeren progestasyonel ajanlar, Eicosapentaenoic asit içeren suspansiyonlar, L-carnitin ve talidomide gibi ajanlar içeren kombinasyonların etkili olduğunu gösterilmiştir.

Ancak bu ilaçların yan etkileri, hastalar tarafından düzenli alınamamaları gibi nedenlerden dolayı klinik pratikte kullanımları kolay olmamaktadır. Kaşeksi tedavisinde kullanılan ajanlardan Eicosapentaenoic asit (EPA) balık yağında da bulunan esansiyel bir omega 3 yağ asididir. Birçok araştırmada Eicosapentaenoic asitin IL-6, proteoliz indükleyici faktör, nükleer faktör kappa B gibi kaşeksi mekanizmasında rol oynayan

mediatörlere karşı önleyici olabileceğini göstermiştir. Yine yapılan son çalışmalar EPA'nın kilo kaybını durdurmada, yaşam kalitesi ve performans skorlarında iyileşmede ve yağsız vücut kitlesinde artışta rol oynadığını göstermektedir. L-glutamin ve L-arginin içeren solusyonların da kaşeksi tedavisinde iyileştirici rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Bizim çalışmamızda kaşektik hastalarda destek tedavi olarak Eicosapentaenoic asit (700gr/gün) ve L-glutamin ve L-arginin (48gr/gün) içeren kombinasyon tedavileri verilerek etkinliği değerlendirildi. Hastalar düzenli olarak 3 ay boyunca Eicosapentaenoic asit (700gr/gün) ve L-glutamin, L-arginin (48gr/gün) içeren solusyonları kullandı. Çalışmaya ileri evre kaşektik kanser hastaları dahil edildi. Farklı malignitelerden hastalar alındı, hasta dağılımı homojen değildi. Hastalar çoğunlukla ideal dozda tedaviyi kullandı. Yan etkileri nedeniyle bir kaç hasta tedaviyi düzenli kullanamadı. Tedavi yaklaşımı tolerabilite, etkinlik gibi seçenekler göz önünde bulundurularak dizayn edildi. Kanser kaşeksisinde etkinliği gösterilmiş olduğu için bu ajanlar seçildi. Hastalarda tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla kaşeksi sendromunun belirleyici faktörleri olan istemsiz kilo kaybı, kas kitlesi kaybı, iştahsızlık anketi, yağ yüzdesi ve yağ kitlesindeki kayıp ile biyokimyasal parametrelerden CRP, albumin, hemoglobin ve sedimentasyon düzeyleri karşılaştırıldı (9). Yağsız vücut kitlesini ölçmek için günümüzde en emniyetli, en ucuz ve en sık kullanılan yöntem olan biyoelektrik direnci (Tanita) kullanıldı.

Hastalarda kaşeksideki derinleşme ile hemogram düzeyi, albumin düzeyi, yağ kitlesinde ve yağ yüzdesi değişimleri arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı. Ancak akut faz reaktanları düzeyi, kilo kaybının azaltılması, ve kas kitlesi artışı arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamadı. Kaşeksi tedavisi üzerine yapılan bir meta analizde kaşektik kanser hastalarında diyete Eicosapentaenoic asit eklenmesinin vücut ağırlığını artırdığı gösterilmesine rağmen (63) bizim çalışmamızda diyete Eicosapentaenoic asit eklenmesinin vücut ağırlığına olumlu katkısı gösterilemedi. Bu durum hastaların daha uzun süreli olarak oral nutrisyon desteği alması, daha fazla hastanın çalışmaya alınması ve daha uzun süreli takip edilmesi gerektiğini düşündürdü. Her iki

tedavi de güvenli ve tolere edilebilir bulundu. Hastalar tarafından rahat kullanılabilir. Genellikle belirgin bir yan etki görülmedi. Kullandığımız bu kombinasyon tedavisi güvenli, basit ve etkin olabilecek bir tedavi şekli olarak düşünüldü. Ancak EPA'nın kanser kaşeksi tedavisinde tek başına yeterli olmayacağı diğer ajanlarla kombine kullanılması gerektiği ve kombine tedavilerin sonuçları daha fazla iyileştireceği düşünüldü. Verilen bu kombinasyon tedavilerinin kaşeksiyi tamamen geri döndüremese de ilerlemesini önleyebileceği bu nedenle bu konuda daha fazla araştırmanın ve çalışmanın yapılması gerektiği düşünüldü. Yine çalışmamızdaki hastaların beslenme durumlarının bir göstergesi olan serum hemoglobin ve albumin düzeyleri ile yağ kitlesi ve yağ yüzdesi oranları, anoreksi anketi ve fonksiyonel durum değerlendirme sonuçları kaşeksinin derinleşmesi ile paralel olarak bulunduğu için oral nutrisyonel desteğin kanser hastalarında kaşeksiyi önlemesi veya durdurması halinde prognoz açısından umut verici sonuçlar doğurabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak kanser hastalarında kaşeksi önemli bir sorun teşkil etmektedir. Pek çok durumda hızla gelişen katabolik durumu durdurmaya veya geri çevirmeye yönelik çalışmalar mevcuttur ancak tek başına kalorinin veya protein kaybının geri döndürülmesi gerçekçi değildir. Patofizyolojinin özellikle de kaşeksiye sebep olan süreçlerin daha iyi tanınması yeni tedavi hedeflerinin geliştirilmesine yol açacaktır. Kanser hastalarında kaşeksinin yaşam standartlarındaki güçlü etkisi kanserin başlangıcından itibaren nutrisyonel durumların da göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir.

Kanser kaşeksisi olan hastaların düzgün bir şekilde tedavi edilmesinde klinik, fonksiyonel ve biyokimyasal parametrelerin ortak bir tanımının yapılması ve birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Donohoe CL, Ryan AM, Reynolds JV. Cancer cachexia: mechanisms and clinical implications. *Gastroenterology research and practice*, 2011;2011.
2. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev* 2009;89:381-410.
3. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69:491-7.
4. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations—a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol* 2005;23:6240-8.
5. O’Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Longitudinal study of weight, appetite, performance status, and inflammation in advanced gastrointestinal cancer. *Nutr cancer* 1999;35:127-9.
6. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:862-71.
7. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008;27:793-9.
8. MacDonald N, Easson NM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003;197:143–61.
9. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50.
10. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology* 2011;12:489-95.
11. McMillan DC, Preston T, Fearon KC, Burns HJ, Slater C, Shenkin A. Protein synthesis in cancer patients with inflammatory response: investigations with [15N] glycine. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 1993;10:232-40.
12. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale MJ. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996;379:739-42.
13. Hirai K, Hussey HJ, Barber MD, Price SA, Tisdale MJ. Biological evaluation of a lipid-mobilizing factor isolated from the urine of cancer patients. *Cancer Research* 1998;58:2359-65.
14. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host–tumour interaction?. *Clinical Nutrition* 2007;26:667-76.
15. Whitehouse AS, Tisdale MJ. Increased expression of the ubiquitin-proteasome pathway in murine myotubes by proteolysis-inducing factor (PIF) is associated with activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B. *Br J Cancer* 2003;89:1116-22.

16. Yasumoto K, Mukaida N, Harada A, Kuno K, Akiyama M, Nakashima E, et al. Molecular analysis of the cytokine network involved in cachexia in colon 26 adenocarcinoma-bearing mice. *Cancer Res* 1995;55:921-7.
17. Deans DAC, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KCH. Elevated tumour interleukin-1 $\beta$  is associated with systemic inflammation: a marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006;95:1568-75.
18. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
19. Falconer JS, Fearon KC, Ross J, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer-Philadelphia* 1995;75:2077.
20. Falconer JS, Fearon KC, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response, and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1994;219:325.
21. O'Gorman P, McMillan DC, McArdle CS. Prognostic factors in advanced gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 2000;37:36-40.
22. McMillan DC. Systemic inflammation; nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2009;12:223–6.
23. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:257-62.
24. Marsik C, Kazemi-Shirazi L, Schickbauer T, Winkler S, Joukhadar C, Wagner OF, et al. C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital-based cohort. *Clin Chem* 2008;54:343-9.
25. Scott HR, McMillan DC, Brown DJ, Forrest LM, McArdle CS, Milroy R. A prospective study of the impact of weight loss and the systemic inflammatory response on quality of life in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;40:295-9.
26. Deans DAC, Tan BH, Wigmore SJ, Ross JA, De Beaux AC, Paterson-Brown S, Fearon KCH. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:63-9.
27. Reeds PJ, Fjeld CR, Jahoor F. Do the differences between the amino acid compositions of acute-phase and muscle proteins have a bearing on nitrogen loss in traumatic states? *J Nutr* 1994;124:906.
28. Feinstein R, Kanety H, Papa MS, Lunenfeld B, Karasic A. Tumor necrosis factor- $\alpha$  suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 1993;268:26055-7.
29. Orr R, Singh MF. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders. *Drugs* 2004;64:725-50.
30. Hopkinson JB, Wright DNM, Foster C. Management of weight loss and anorexia. *Ann Oncol* 2008;19:289-93.

31. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:433-40.
32. Andreyev HJN, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998;34:503-9.
33. Persson C, Glimelius B. The relevance of weight loss for survival and quality of life in patients with advanced gastrointestinal cancer treated with palliative chemotherapy. *Anticancer Res* 2001;22:3661-8.
34. Dahele M, Fearon KCH. Research methodology: cancer cachexia syndrome. *Palliat Med* 2004;18:409-17.
35. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD, Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. *Br J Cancer* 2004;90:996-1002.
36. Fouladiun M, Körner U, Gunnebo L, Sixt-Ammilon P, Bosaeus I, Lundholm K. Daily physical-rest activities in relation to nutritional state, metabolism, and quality of life in cancer patients with progressive cachexia. *Clinical cancer research* 2007;13:6379-85.
37. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Dietary counseling improves patient outcomes: a prospective, randomized, controlled trial in colorectal cancer patients undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:1431-8.
38. Ravasco P, Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005;27:659-68.
39. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 2006;25:245-59.
40. Elia M, Bokhorst-de van der Schueren V, Garvey J, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006;28:5.
41. Koretz RL, Lipman TO, Klein S. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:970-1001.
42. American Dietetic Association. Identifying patients at risk: ADA's definitions for nutrition screening and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc* 1994;94:838-9.
43. A. S. for Parenteral and E. N. A. B. of Directors. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN* 2002;26:1-138.
44. Başaran GA. Kanser hastalarında beslenme. *Klinik Gelişim* 2004;17:24-32.
45. Demir Ç, Onat H. Kanser hastasına yaklaşım tanı, tedavi, takipte sorunlar. *Kanserli hastada beslenme-1* 2011;489-503.
46. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. *Annu Rev Nutr* 2006;26:45-73.



47. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2.
48. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23:8500-11.
49. Gridelli C, Gallo C, Ceribelli A, Gebbia V, Gamucci T, Ciardiello F, et al. Factorial phase III randomised trial of rofecoxib and prolonged constant infusion of gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the GEmcitabine-COxib in NSCLC (GECO) study. *Lancet Oncol* 2007;8:500-12.
50. Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of the specific cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on tumour growth and cachexia in a murine model. *Int J Cancer* 2000;87:95-100.
51. Hyltander A, Daneryd P, Sandström R, Körner U, Lundholm K.  $\beta$ -Adrenoceptor activity and resting energy metabolism in weight losing cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:330-4.
52. Ryall JG, Lynch GS. The potential and the pitfalls of  $\beta$ -adrenoceptor agonists for the management of skeletal muscle wasting. *Pharmacol Ther* 2008;120:219-32.
53. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54:540-5.
54. Jatoi A, Dakhil SR, Nguyen PL, et al. A placebo-controlled double blind trial of etanercept for the cancer anorexia/weight loss syndrome. *Cancer* 2007;110:1396-403.
55. Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, et al. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 2010;68:234-9.
56. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J C Oncol* 1999;17:3299-306.
57. Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *British medical journal (Clinical research ed.)* 1984;288:27.
58. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *The Oncologist* 2010;15:200-11.
59. DeBoer MD. Update on melanocortin interventions for cachexia: progress toward clinical application. *Nutrition* 2010;26:146-51.
60. Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 2002;296:1486-8.
61. Kung T, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference: Barcelona, Spain, 5-8 December 2009. *Expert opinion on investigational drugs* 2010;19:579-85.

62. Argilés JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia–cachexia syndrome. *Cancer Manag Res* 2010;2:27.
63. Fearon KCH, Von Meyenfeldt MF, Moses AGW, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52:1479-86.

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin sonuna geldiğim Őu g¼nlerde, buralara kadar gelmemde emeği geçen tez danıŐmanım Prof. Dr. zkan Kanat baŐta olmak ¼zere Onkoloji Bilim Dalı ğretim ¼yelerine ve çalıŐanlarına yardımları ve kattıklarından dolayı teŐekk¼r ederim,

Ayrıca, anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Rıdvan Ali ve t¼m İç Hastalıkları Anabilim Dalı ğretim ¼yelerine ve çalıŐanlarına, uzmanlık eğitimim boyunca pek çok Őeyi paylaŐtıđım ve birlikte çalıŐtıđım t¼m asistan arkadaşlarıma bana katkılarından dolayı teŐekk¼r¼ bir borç bilirim.

Son olarak da benim buralara gelmemde en b¼y¼k emeği vermiŐ olan, destekleriyle her zaman yanımda olan anneme, babama ve biricik kardeŐim Onur'uma sonsuz teŐekk¼r ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

18.10.1983 tarihinde Eskişehir’de doğdum. İlkokulu Gaziantep Dayı Ahmet Ağa İlkokulu ve Kahramanmaraş Osmangazi İlkokulu’nda, ortaokul ve liseyi Kahramanmaraş Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi’nde okudum. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2007’de mezun oldum ve mecburi hizmet yükümlüsü olarak Sivas’a atandım. 2008 Aralık ayında Uludağ Üniversitesi Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım. 2009 yılı ocak ayında bu bölümden ayrıldım ve 2009 yılı Nisan ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimini almaya hak kazandım. Temmuz 2009’da Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimime başladım.