

## Kanserde Kaşeksi ve Beslenme

### Cancer Cachexia and Nutrition

Hatice Duygu Tosun<sup>1</sup>, Gülden Köksal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cebeci Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

*Kanser; toplumlarda git gide yaygınlaşan ölümcül bir hastalıktır. Kanser en yaygın komplikasyonu olan 'kanser kaşeksi' ise kanserden ölümlerin önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser kaşeksi, yağ kaybı olsun ya da olmasın, iskelet kas kütlelerinin sürekli, bilinen beslenme destekleriyle tam olarak düzelmeyecek şekilde kaybı ve fiziksel işlevlerde gerileme ile karakterize pek çok etmenin etki ettiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Kanserle ilişkili ölümlerin %20'si malnütrisyon ve kaşeksi nedeniyle gerçekleşmektedir. Kanser kaynaklı kaşekside, aşırı ağırlık kaybı, anoreksi, asteni ve anemiye ek olarak karbonhidrat (CHO), yağ ve protein metabolizmasında değişiklikler, iskelet kasi ve iç organlarda atrofi veya hipertrofi gözlenir. Tat, koku ve gastrointestinal sistem (GIS) rahatsızlıkları, beslenme yetersizlikleri ve anabolik yetersizlikler, antineoplastik ilaçlar ve sitokinler başta olmak üzere katabolik etmenlerin kaşeksi gelişiminde önemli etkileri vardır. Dinlenme metabolizma hızında (DMH) oluşan artışın diyetle alımla karşılanamamasının da bu ilerlemede rolü olduğu düşünülmektedir. Kanser kaşeksinin tedavisinde inflamasyonu kontrol altında tutmak amaçlı yapılan beslenme uygulamaları kanserin ilaçlı tedavisine olan yanıtı arttırabilmektedir. Buna ek olarak enteral ve parenteral beslenme desteği, iştah ve enerji alımında artış sağlayarak hastanın beslenme durumunda gelişme sağlamaktadır. Aminoasit karışımları kas kaybını hafifleterek kaşeksi tedavisinde kolaylık sağlayabilmektedir. Bazı besin öğeleri ise, kemoradyoterapi kaynaklı oksidatif strese karşı enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemlerinde önemlidir. Hastanın yaşam işlevleri ve kalitesinin multidisipliner bir yaklaşım içerisinde geliştirebilmesi için kaşeksiyle ilgili ölçümler hastalığın erken aşamasında tamamlanmalıdır.*

**Anahtar kelimeler:** Kanser, kaşeksi, beslenme

#### ABSTRACT

*Cancer is a fatal disease increasingly widespread in societies. Being the most common complication of cancer, 'cancer cachexia' is an important reason of the cancer-related deaths. Cancer cachexia is defined as a multifactorial syndrome defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass (with or without loss of fat mass) that cannot be fully reversed by conventional nutritional support. As total, 20% of cancer-related deaths are directly caused by malnutrition and cachexia. In cancer-induced cachexia, changes in carbohydrate (CHO), fat and protein metabolism, atrophy or hypertrophy of skeletal muscle and internal organs are observed in addition to the excessive weight loss, anorexia, asthenia and anemia. Taste, smell and gastrointestinal system (GIS) disorders, nutritional and anabolic deficiencies, antineoplastic drugs and especially cytokines as catabolic factors have important effects on progression of cachexia. It is considered that the increase in Resting Energy Expenditure (REE), which can not be replaced by dietary intake also plays a role in this process. In the treatment of cancer cachexia, some nutritional interventions aiming at modulating inflammation may result in improved response to pharmacological anti-cancer therapies. Additionally, enteral and parenteral nutrition support improves nutritional status by providing an increase in appetite and energy intake. By preventing muscle loss, amino acid solutions can make the treatment of cachexia easier. Furthermore, some nutrients have importance for enzymatic and nonenzymatic defense systems, which is against for the kemoradioterapy-induced oxidative stres. The measurements about cancer cachexia should be completed at an early stage of the disease, which may improve functions and quality of patient's life by multidisciplinary approach.*

**Keywords:** Cancer, cachexia, nutrition

#### GİRİŞ

Kanser, toplumlarda yaygınlaşan ve değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan fatal seyirli hastalıktır. Kanser pek çok komplikasyonunun yanında en önemlisi ve yaygını besin alımında-

ki yetersizliğe bağlı gelişen ve 'kanser kaşeksi' olarak adlandırılan durumdur ve kanserden ölümlerin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Kaşeksi sözcüğü Yunanca kötü anlamına gelen "kakos" ve durum anlamına ge-

#### İletişim/Correspondence:

Dyt. Hatice Duygu Tosun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi, Beslenme ve Diyet Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: duyugotosun@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 29.06.2012

Kabul tarihi/Accepted: 10.07.2012

len “hexis” sözcüklerinin birleşimi ile oluşmuştur (2). Kanser kaşeksisi önlem alınmazsa ölümlerle sonuçlanan ağır bir klinik tablo çizer ve kaşeksinin oluşmadan önlenmesi için kanserin erken evresinde yeterli ve dengeli beslenme gerekliliği ve ek olarak da beslenme desteği yapılması gereği karşımıza çıkmaktadır. Bu derleme yazıda, kanser kaşeksisinin uluslararası çerçevede nasıl tanımlanıp sınıflandırıldığına ve beslenme tedavisinde uygulanan yöntemlere ilişkin son dönem yayınların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

### **Kanserde Kaşeksi**

Kanser kaşeksisi ve sınıflandırılması hakkında uluslararası ortak bir görüş elde edilmesi amacı ile gerçekleştirilen pek çok uzmanın katıldığı bir toplantıda, kanser kaşeksisi, yağ kaybı gerçekleşsin ya da gerçekleşmesin, iskelet kas kütlelerinin sürekli, bilinen beslenme destekleri ile tam olarak düzelmeyecek şekilde kaybı ve fiziksel işlevlerde gerileme ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu süreçte tedaviye toleransın azalması ve yaşam süresinin azalması ile ilişkilendirilmiştir (3). Kaşekside anoreksinin neden olduğu malnütrisyon ve tümör büyümesinden kaynaklanan asteni (halsizlik), anemi ve ödem gözlenmektedir (1,4). Kaşeksi, tümör etkenlerinin doğrudan tümör oluşumuna, konakçının anormal yanıtının ise dolaylı olarak yağ ve kas kaybına neden olduğu bir sendrom olarak da adlandırılabilir (5,6).

Anoreksi denetim altına alınamayan iştah kaybı olarak tanımlanmaktadır. Kaşeksi anoreksiyi kapsamakta, bunun yanında istenmeyen ağırlık, kas ve yağ dokusu kaybı ve vücutta işlevlerinde bozukluk, karbonhidrat, yağ, protein metabolizmasında değişiklikler ve gelişen inflamasyon anoreksiye eşlik etmektedir (7). Anoreksi kaşeksiye ve besin alımının azalmasına neden olduğu için malnütrisyonu neden olmaktadır. Artan dinlenme metabolik hız ve besin alımının azalması gereksiniminin karşılanmasını zorlaştırarak kaşeksi oluşumunu hızlandırmaktadır (4).

### **Prevelans**

Kanserde kaşeksinin beslenme ile olan ilişkisinin çevre koşulları dikkate alınmadığı takdirde %35, alınması halinde ise %75'e varan oranlarda olduğu düşünülmektedir (8). Anoreksi-kaşeksi sendromu kanserli hastaların %30-80'inde görülmektedir (4,5). Bu oran kaşeksinin şiddetine göre değişiklik göstermekte olup, ağırlığının %10'undan fazlasını kaybetmiş şiddetli kaşeksiye sahip olan hastalarda %15'tir (5). Anoreksi ise hastalığın teşhisinde %40-50, ilerleme döneminde %50-70 sıklıkla görülür. Kanser bağlantılı ölümlerin %20'si immobilitate ve kardiyovasküler solunum yetersizliklerinden kaynaklanan malnütrisyon ve kaşeksi nedeni ile gerçekleşmektedir (4,7,9-11). Kanserde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kronik kalp yetersizliği gibi diğer önemli hastalıklara oranla kaşeksi ve anoreksi gelişimi olasılığı oldukça fazladır (4). Kanser türü de prevelansa etki eden bir etken olup, akciğer ve gastrointestinal sistemle ilgili kanserlerde kaşeksi daha sık gözlenmektedir (10).

### **Kaşeksinin Klinik Bulguları**

Kaşeksinin klinik bulguları arasında, aşırı zayıflık, anoreksi (besin alımının azalması), asteni, anemi, hipoalbuminemi, hipoglisemi, laktik asidoz, hiperlipidemi, karaciğer işlevlerinin bozulması, glikoz intoleransı, glikoneogenezin artması, iskelet kas atrofisi, iç organlarda atrofi veya hipertrofi ve anerji yer almaktadır (12).

### **Kanserde Kaşeksi Gelişiminin Nedenleri**

Kaşeksi oluşumunda, besin alımının azalmasına ve proinflamatuvar sitokinler nedeni ile oluşan metabolik değişikliklere ve nöroendokrin yanıtı neden olan etmenler yer almaktadır (4). Kaşeksiye neden olan mekanizmalar Tablo 1'de verilmiştir (3,4,9).

**Tablo 1.** Kaşeksiye neden olan mekanizmalar

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bireyin besinle olan ilişkisi (tat ve koku rahatsızlıkları, erken duygunluk hissi gibi GIS rahatsızlıkları, psikolojik, sosyal/çevresel vb.)</li> <li>• Beslenme yetersizlikleri (elzem yağ asitleri, elzem aminoasitler, antioksidanlar vb.)</li> <li>• Anabolik yetersizlikler (insülin, insülin benzeri büyüme faktörü vb.)</li> <li>• Katabolik etmenler (kemoterapiye yanıt, inflamasyon, tümör kaynaklı faktörler vb.)</li> <li>• Antineoplastik ilaçlar (kusma, mukozit, folat, kalsiyum, potasyum, magnezyum, çinko gibi vitamin ve minerallerin emilim ve metabolizmalarında bozulmalar) gibi etmenler</li> </ul>
---

Çalışmalar kaşekside dinlenme metabolik hızın (DMH) normalin %60'ı ile %150'si gibi geniş bir aralıkta olduğunu göstermesine karşın kaşeksi gelişiminde kanserde DMH'ın artmasının ve enerji alımının artırılarak yerine konmamasının da rolü olduğu düşünülmektedir (6,11). Bu konuda 15'i postoperatif 45 pankreatik kanserli hasta ve 75 kişilik kontrol grubu ile yapılan kesitsel bir çalışmada, opere olan ve olmayan hasta bireylerin antropometrik ve metabolik göstergelerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiş, beden kütle indeksi (BKI), yağsız vücut kütlesi, vücut yağ yüzdesi ve enerji alımının pankreatik kanserli hastalarda oldukça düşük olduğu gözlenmiştir. Ancak yağsız vücut kütlesi ile düzeltilmiş dinlenme metabolik hızları arasında fark bulunamamıştır. Solunum katsayısı (Respiration quotient: RQ) ise kanserli bireylerde oldukça düşüktür. Pankreatik kanserin DMH'ı arttırmadığı söylenebilir. Ölçülen DMH'ın düşük çıkmasının nedeni ise diyetle düşük besin alımı olabilir (13).

### **Kaşeksinin Oluşumundaki Katabolik Mediyatörler**

Kaşekside proinflamatuvar sitokinler ve nöroendokrin stres yanıt besin alımının azalmasına ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır (5,9). Konakçının immün sisteminin oluşturduğu yanıt geçici olarak enfeksiyon ve travma durumlarında hastaya yarar sağlarken uzun dönemde ağırlık kaybına neden olmaktadır (11). Kanserde inflamatuvar yanıt oluşturan ise üç temel mediyatör vardır. Bunlar, sitokinler, serbest oksijen radikalleri (SR) ve eikozanoidlerdir. SR sitokinlerden

sitokinler ise SR'den oluşturulabilmektedir. İki eikozanoidlerin oluşumunu uyarırken eikozanoidler de bu maddeleri üretir. Bu üç mediyatörün kontrolünde C ve E vitaminleri karotenoidler, çinko, selenyum, mangan ve n-3 yağ asitleri gibi besin öğelerinin kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bu besin öğelerinin hastadaki depoları iyi değerlendirilmelidir (9). Bireye özgü tedavi uygulanmalı ve E vitamini ve diğer vitamin desteklerinin kemoterapi günlerinde alınmaları önerilmektedir (5).

**Sitokinler:** Sitokinler, metabolik değişikliklerden ve kanserde kaşeksi gelişiminden sorumlu humoral (salgısal) etmenler arasında önemli bir yer almaktadır (1). Sitokinler, hastanın inflamatuvar hücreleri tarafından sentezlenebildiği gibi doğrudan tümör hücrelerinden ve her ikisinden de sentezlenebilmektedir. Sitokinlerden interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF- $\alpha$ )'ün, kaşeksi oluşumunda merkezi sinir sisteminde besin alımını baskılayan bir nörotransmitter olan kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) ve glukozaya duyarlı nöronların düzeyini arttırarak rol aldığı düşünülmektedir (1). Yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri insülin direnci ve hiperlipidemi de bağlantılıdır (5). Diğer bir sitokin olan leptinin ise insanlarla yapılan çalışmalarda anoreksi gelişiminde rolü olmadığı gözlenmiştir.

Kolon kanserli farelerde interlökin 6 (IL-6)'ya karşı oluşturulan antikörlerin kaşeksinin tersine dönmesinde etkili olduğu rapor edilmiş, IL-6'nın bazı kanser türlerinde kaşeksi gelişiminde

TNF- $\alpha$ 'dan daha fazla bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Fakat benzer çalışmalarda IL-6'nın iskelet kasında proteoliz ve kaşeksi gelişiminde direkt rolü olmadığı yönündedir (1). TNF- $\alpha$  daha çok vücut yağ dokusunda ciddi azalmaya neden olurken, IL-1 ve IL-6 protein yıkımına ve albümin sentezinde azalmaya neden olmaktadır (14). Interferon- $\gamma$  için üretilen antikorun tümör gelişimiyle bağlantılı yıkımı azalttığı gözlenmiştir. Kanser kaşeksisi gelişen ratlarda ise endojen INF- $\gamma$  sentezi mevcuttur.

Lösemi inhibe edici etken (LIF) ve dönüştürücü büyüme etkeni- $\beta$  ya da IL-1 gibi bazı diğer sitokinler de kaşeksi gelişiminde rol almaktadır. Ancak IL-1'in kaşeksi oluşturduğu bilinmesine karşın antagonisti kaşeksinin hafifletilmesinde yarar sağlamamaktadır. Bu nedenle IL-1'in diğer mediyatörlerden daha ikincil bir etkisi olduğu söylenebilir. Siliyer (kirpiksi) nörotropik faktör (CNTF) ise IL-6 ve LIF'in yer aldığı stokin ailesinin bir üyesidir. Genellikle iskelet kasında gözlenmektedir. Diğer sitokinlerden bağımsız olarak akut faz proteinlerinin salınımında etkilidir.

**Tümör kaynaklı etkenler:** Konakçı yerine tümör tarafından üretilen sitokinlerin anoreksi-kaşeksi oluşumunda daha büyük bir yeri vardır. Lipit metabolize edici etken, anemi indükleyici etken, proteoliz indükleyici etken bunlardan bazılarıdır (1,4). İdrarlarında proteoliz indükleyici etken/glikoproteine rastlanan pankreatik kanserli hastalarda rastlanmayanlara oranla ağırlık kaybı ve ağırlık kaybının hızı daha fazla olduğu gözlenmiştir (5).

**Eikozanoidler:** Yirmi karbonlu doymamış yağ asitleridir ve kaşekside anahtar rol oynayan mediyatörlerdir. Bazı tümörler tarafından üretilebilenleri gibi, tümör oluşumuna karşı konakçının immün yanıtı sonucu da oluşmaktadırlar. Eikozanoidlerin yararları, yan etkileri ve kontraendi-

kasyonları üzerine daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (5).

### **Kaşeksi ve Nöroinflamasyon**

Sitokinler, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi ile doğrudan bağlantılıdır. Beyne sinyaller göndererek gastrik motiliteyi ayarlar. İnterlökin 1 nöropeptit Y kaynaklı beslenmeyi baskılayarak da anoreksi gelişime neden olmaktadır (1). Kanserli farelerde ve insanlarda nöropeptit Y düzeyleri düşük bulunmuştur (1,5).

Nöropeptit Y, ghrelin, oreksin A gibi oreksijenik peptitler ve leptin gibi anorektik peptitler nöral nitrik oksit sentezi etkilemektedirler. Nitrik oksit aktivitesinin düşüklüğü anoreksiye neden olmaktadır. Dronabinol (sentetik bir tetrahidrokannabinol) anorektik ve kaşektik bireylerde besin alımını artırır. Bunu hipotalamustan nöropeptit Y salınımını ve oreksijenik aktiviteyi artırarak yapmaktadır (15).

### **Kemoterapi ve Radyoterapinin Kaşeksiye Etkisi**

Kemoterapi ve radyoterapi besin alımını etkileyerek kaşeksi gelişimini hızlandırırken, kaşektik kanser hastaları, planlanan tedavisini kesintiye uğratan ve yaşam süresini azaltan kemoterapi ve radyoterapi kaynaklı toksisitesi, iyi beslenen kanser hastalarından daha fazla etkilenmektedirler (16). Bunun yanında malnütrisyonlu hastalarda kemoterapi ve radyoterapiye yanıt azalırken tedavi maliyetleri ile mortalite ve morbidite oranları artmaktadır (9).

**Kemoterapi:** Kemoterapinin en yaygın yan etkileri tat, koku, yemekten tikslenme duygusu, bulantı, kusma, mukozit, kserostomi (ağız kuruluğu), intestinal ülserasyon, konstipasyon, diyare ve erken doyunluk hissi oluşturması nedeniyle anoreksiye zemin hazırlaması gibi belirtilerdir. Kemoterapi, abdominal kramplara, paralitık

ileusa ve malabsorbsiyonlara da neden olabilir. Mukozit nedeni ile gastrointestinal bölgede yaralar oluşabilir. Bütün bu yan etkilerin insidansı kullanılan kemoterapi yöntemi ve dozuna göre değişiklik göstermektedir (9,17).

Hastalar, kemoterapi sonrası metalik, karton, zımpara kağıdı, çok tuzlu, tatlı, ekşi ya da acı bir tat aldıklarını ya da hiç tat alamadıklarını belirtmişlerdir. Bütün bunlar besin alımını azaltıcı etmenler olarak karşımıza çıkmaktadır. Tatlı tat alan hastalar üçte birlik kısmı oluştururken, acı, ekşi, tuzlu tat hissine daha az rastlanmaktadır. Kemoterapi besin öğelerinin tutulumunu da etkileyerek hiperglisemi, hiperkalsemi ve mikro besin ögesi yetersizliklerine neden olabilmektedir. Beslenme yetersizlikleri immün yetmezliğe de yol açabilmektedir. Sitotoksik ajanların etkisiyle bu etki birleştiğinde tehlike ikiye katlanmaktadır.

**Radyoterapi:** Radyoterapinin beslenme durumuna etkisi radyoterapi uygulanan alanın büyüklüğü, radyoterapinin türü, süresi ve bireysel yanıt gibi etmenlere göre değişiklik göstermektedir. Radyasyon terapisi doğrudan dildeki tat tomurcukları üzerinde toksik etkiye neden olur. Baş ve boyun bölgesine yapılan bir radyasyon tedavisi, anoreksi, özofajit, kserostomi, diş hasarı ve kaybı, mukozit, bulantı, kusma, tat ve koku almada değişiklikler gibi sonuçlar doğurabilir. Tedavi abdominal ya da pelvik alanda gerçekleşirse, akut diyare, anoreksi, bulantı, kusma, abdominal ağrı, enterit ve kolit gibi doğrudan besin ögesi yetersizliklerine neden olacak sonuçlar doğurabilir (9,17). Uzun dönem radyasyon tedavisi, klinik radyasyon enteropatisi adı verilen komplikasyona neden olmaktadır.

Hem kemoterapi hem de radyoterapi alan hastalarda apoptoz mekanizmasının önemi büyüktür. Apoptozu belirleyen büyük bir gen ailesi vardır ve bu aileye mensup genlerin birçoğunun besin öğeleri ile ilişkisi araştırılmaktadır. Apoptozun oluşum mekanizmasında etkili olduğu düşünülen

besin öğeleri folik asit, glutamin, taurin, sistein, omega 3 ve omega 6 yağ asitleri, çinko, selenyum, bakır ve mangan, C vitamini, E vitamini, karotenler, koenzim Q10, kısa zincirli yağ asitleri (bütirat), izoflavanlar (fitoöstrojenler, resveratrol gibi polifenoller) sfingolipitlerdir.

Tümörün konakçıda oluşturduğu ve kemoradyoterapi kaynaklı oksidatif stres sonucunda serbest radikallerin etkisinde kalan hücrelerde DNA yapısında mutasyonlar oluşur. Oksidatif strese karşı çalışan antioksidan savunma sistemlerindeki enzimatik savunmada etkin olan enzimlerden glutatyon peroksidaz selenyumunu, süperoksit dismutaz mangan, çinko ve bakırı, katalazlar ise bakır ve demiri kullanırlar. Enzimatik olmayan savunma sisteminde ise diğer antioksidan vitaminler (C, E, beta-karoten, laykopen) ve mineraller rol alır (9).

### **Kanser Kaşeksisinde Meydana Gelen Metabolik Değişiklikler**

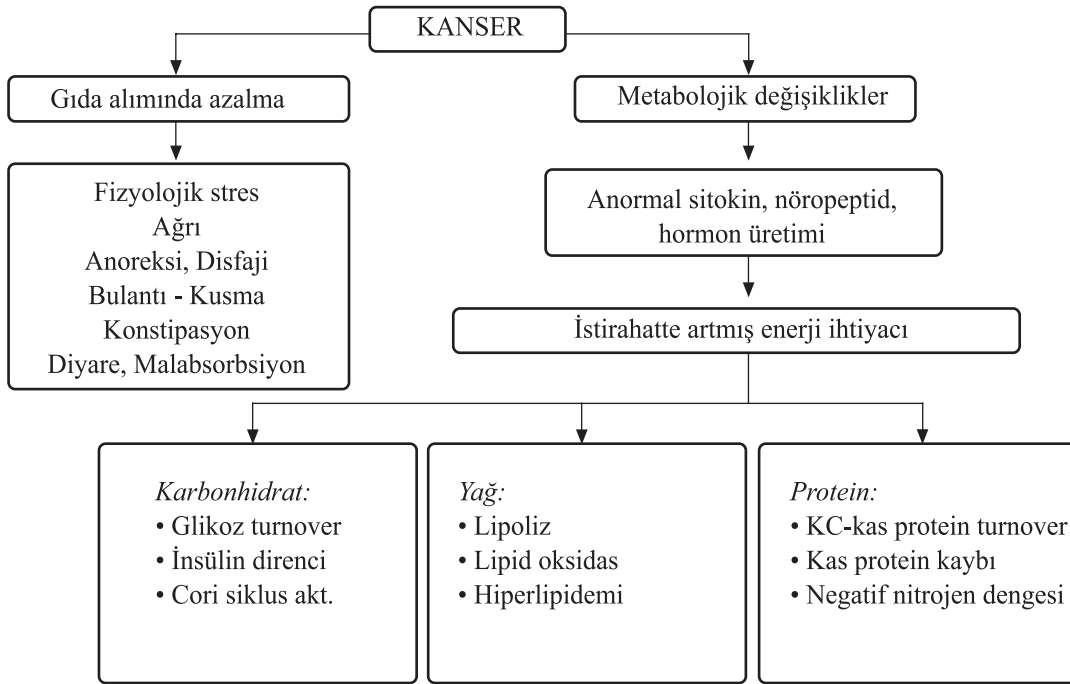
**CHO metabolizması:** Kaşekside Cori siklusunda laktatın glukoz dönüşümü hızlanır ve bunun sonucu olarak glukoz intoleransı ve insülin direnci gözlenir (11,14). Anormal insülin sekresyonu, artmış glukoz üretimi bunlara eşlik eder. Kortizol ve glukagon düzeyleri ise kaşektik kanser hastalarında artmıştır (2,11,18). Düşük dozda ( $0.11 \pm 0.05$  U/kg/gün) insülin verilmesinin, yağsız vücut kütlelerine, maksimum egzersiz kapasitesine ve spontan fiziksel aktivite kanser kaşeksili hastalarda egzersiz boyunca karbonhidrat alımı ve metabolik etkinliğini dengelediği, yaşam süresini de geliştirdiği bildirilmiştir (6).

**Protein metabolizması:** Kaşekside negatif nitrojen ve enerji dengesi gözlenmektedir (4). Hepatik protein sentezi artarken kaslarda işlevsel protein sentez hızı azalmaktadır (2). Bu nedenle protein yıkım hızının kontrol grubu ile aynı olduğu gözlenen hastalarda dahi protein sentezinin yavaşlaması nedeniyle net protein yıkımı gözlenebilmektedir (11).

**Yağ metabolizması:** Kas proteinlerindeki katabolizma ve dallı zincirli aminoasitlerin kanda azalması ile yağ metabolizmasında protein kaybına bağlı olarak aşırı miktarda yağ yıkımı gerçekleşir. Lipoliz ve serbest yağ asitleri ve gliserol dönüşümü artarken, lipojenez ve hiperlipideminin azaldığı gözlenir. Glukoz serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu baskılamakta başarısız olur. Kaşekside dinlenme metabolik hızın artması ile de yağların oksidasyonu artmaktadır (2,19). Hipertrigliseridemi de kaşekside gözlenen durumlardandır (15).

Malignansi durumunda oluşan gelen değişiklikler ise endojen karnitin sentezinin azalmasına

neden olmaktadır (2). Karnitin düzeyinin kaşeksiye etkisi araştırıldığında, kaşeksi durumunda karnitinin değişik formlarının (uzun zincirli asil-karnitin, kısa zincirli asilkarnitin, çözünür asil karnitin, serbest karnitin ve total karnitin vb.) düzeylerinin düşük olduğu gözlenmiştir. Düşük karnitin düzeylerinin sitokinlerin yükselmesi ile bağlantılı olarak kaşeksiye yol açabileceği söylenebilir. Karnitin düzeylerinin düşük olması yalnızca sarkopeni değil, asil karnitin beyinde önemli bir madde olduğundan dolayı depresyon, anksiyete, tedavi kaynaklı anoreksi gibi kognitif değişikliklere de yol açabilmektedir (2).



**Şekil 1.** Kanser hastalarındaki ağırlık kaybının multifaktöriyel etiyojisi ve anormal metabolik değişiklikler (19).

### Kaşeksinin Evreleri ve Yönetimi

**Prekaşeksi:** Ağırlık kaybı %5'in altındadır. Bunun yanında anoreksi ve metabolik değişiklikler görülmektedir. Bu evrede tarama ve önleyici uygulamalar yapılmaktadır (3).

**Kaşeksi:** Son 6 ay içerisinde %5'in üzerinde ağırlık kaybı ya da BKİ'nin 20 kg/m<sup>2</sup>'den düşük olması durumu ya da sarkopeni varlığında ağırlık kaybının %2'den fazla olması durumudur. Besin alımının azalması ve sistemik inflamasyon gözlenir. Kaşeksinin nedenine göre (besin alımı, ka-

tabolik uyarılar, kas kütlesi ve gücünün azalması vb.) çok yönlü bir tedavi yöntemi belirlenir (3).

**Refrakter kaşeksi:** Hasta katabolik evrededir. Aniden hızla ilerleyen kanser mevcuttur ya da kanser tedavisine yanıt alınmamaktadır. Fiziksel performans büyük ölçüde gerilemiştir ve hastadan 3 aydan daha az bir yaşam süresi beklenmektedir. Bu evrede tedavi semptomların hafifletilmesi üzerine ve psikososyal destek üzerine kuruludur (3).

### **Kaşeksi Tedavisi**

Kaşeksinin yaşamsal önemi düşünülerek tedaviye başlamak için acele edilmeli, tüm hastalar kaşeksi ve malnütrisyona yatkınlık yönünden kanser teşhisi konduğunda taranmalıdır. 100 yeni tanı mide kanserli hasta ile yapılan bir çalışmada beslenme durumu, hastalığın derecesi ve yaşam kalitesi (QoL) arasındaki ilişki değerlendirilmiş, ağırlık kaybı ve besin alımında azalma gözlenmiştir. Beslenme durumu değerlendirilmesinde kullanılan NRS (nutritional risk score)'nin yüksekliği ( $\geq 3$ ) ise yaşam kalitesi ile ters orantı göstermiştir. Bunun yanında NRS tümörün gelişim evreleri ile paralellik göstermektedir (20).

İlaçla tedaviye genel anlamda bakılacak olursa, progestasyonel ajanların iştah baskılayıcı özelliği ile non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların antiinflamatuvar özelliklerinden yararlanmak amacı ile megestrol ve ibuprofen birlikte kullanılarak kaşeksinin yönetiminde daha iyi sonuç elde edilebilir (11).

İnflamasyonu kontrol altında tutmak için yapılan beslenme uygulamaları kanserin ilaçla tedavisine olan yanıtı da arttırmaktadır (16). Bu duruma n-3 yağ asitlerinin verilmesi örnek olabilir. n-3 yağ asitleri IL-1 ve TNF- $\alpha$  oluşumunu kemoterapinin toksisitesini engelleyerek kaşeksi tedavisinde rol almaktadır. Pankreatik kanserli hastalara normalin 20-40 kat fazlası dozda n-3 yağ asidi

verildiğinde ağırlıklarının stabilize edildiği gözlenmiştir (4). Hastalarda günlük 2-6 g n-3 yağ asidi kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir. Balık yağı ile zenginleştirilmiş beslenme destek ürünleri antiinflamatuvar etki gösterebileceği özellikle pankreas kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11). Antioksidanlar, melatonin ve l-karnitin de n-3 yağ asitleri gibi antisitokin etki göstermektedir (9).

### **Kaşeksi Tedavisinde Metabolik Düzenleyiciler**

Metabolizmayı düzenlemek amacıyla, insülin duyarlılığını arttıran ajanlar ve lipoprotein lipaz aktivatörleri kullanılmaktadır. Hiperkalorik beslenme, iştah uyarıcılar, anabolik ajanlar (anabolik steroid, büyüme hormonu, testesteron) uygulanabilir. Protein katabolizmasını engellemeye yönelik ise, insülin, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1, arjinin, omega 3, glutamin,  $\alpha$ -ketoglutarat, ornitin  $\alpha$ -ketoglutarat, karnitin, ATP kullanımı dikkat çekmektedir.

Günümüzde bu spesifik beslenme destekleri içeren enteral ve parenteral solüsyonları hastanın tedavisinde belirlenen protokoller dahilinde uygulanmaktadır. Ancak terminal dönemdeki hastada özel beslenme desteğinin hafifletici bir etmen olarak kullanımı çok nadirdir. Yaşam kalitesi ve beslenme desteği birlikte ele alınmalıdır. Uzun süreli antikanser tedavisinin PEM oluşturduğu hastalarda yetersiz alım varsa özel beslenme desteği uygulanabilir (9).

### **Kaşeksi Tedavisinde Enteral ve Parenteral Beslenme**

Günümüzde, oral beslenme destekleri kötü beslenen hastalarda komplikasyonlarda ve mortalitede düşüş, hastanede kalış süresinde kısalma sağlamakta olduğu bilinmektedir. Bunun yanında suplemanlar iştaha artışa, enerji alımında ve beslenme durumunda gelişmeye neden olmakta-

dır. Hem kemoterapi hem de radyoterapiye daha iyi yanıt elde edilmesini sağladıkları gibi, tedavi kaynaklı toksisitenin de azalmasına neden olmaktadır (6,7,11).

Oral beslenme destekleri, anoreksi/ hafif disfaji nedeni ile enerji alımının gereksiniminin %50 altında olduğu durumlarda ve anoreksi / hafif disfaji varlığında BKI <18 kg/m<sup>2</sup> olan ve son 6 ayda ağırlıklarının %5'ini kaybetmiş veya gereksiniminin %50'den fazlasının karşılanamadığı durumlarda kullanılmalıdır. Besin alımına göre BKI >18 kg/m<sup>2</sup> olan ve şiddetli disfajisi olan, en az son 5-10 gündür gereksiniminin %50'sinin altında besin alımı olan veya BKI >18 kg/m<sup>2</sup> olan şiddetli ya da orta derecede hiperkatabolizma ve 7 günden fazla süredir besin alımının gereksiniminin %50'sinin altında olan bireylerde enteral beslenme kullanılmalıdır (7).

Ağırlık kaybının hızına göre de BKI <18 kg/m<sup>2</sup> olan ve son altı ay içerisinde %10'luk ağırlık kaybı gerçekleşmiş olan ve en az son 5-10 gündür gereksiniminin %50'sinin altında besin alımı olan veya BKI <18 kg/m<sup>2</sup> olan ve son altı ay içerisinde %10'luk ağırlık kaybı gerçekleşmiş, disfaji olmaksızın yemek sonrası bulantı, kusma nedeniyle ağırlık kaybı olan bireylerde hemen enteral beslenme başlanmalıdır.

Parenteral beslenme ise rutin seçim olmamakla birlikte kanser hastalarında tamamlayıcı olarak kabul edilebilir. Enteral / parenteral beslenme türünün seçiminde, kanserin çeşidi, yeri, gastrointestinal sistemin işlevi, hastalığın gidişatı ve hastanın aile çevresi, sağlık ekibinin deneyimi gibi etmenler rol almaktadır (7).

### **Kanserli Hastalarda Gereksinimler**

**Enerji:** Herrer-Benedict formülü ile ya da uygun herhangi bir BMH hesaplama formülü ile hesaplanmalı ve bu değer stres faktörü ile (1.2-1.4) çarpılmalıdır. Enerji hesaplanırken, hastanın

linik durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Enerjinin %50-60'ı CHO'lardan, %20'si proteinlerden (1.2-1.4 g/kg/gün) ve %20'si yağlardan sağlanmalıdır (7).

**Sıvı:** Sıvı alımı enfeksiyon, kusma, diyare ile olan kayıpların karşılanması ve metabolik atıkların ve kemoterapik ilaçların atımı için fazla (2-3 L/gün) olmalıdır (7).

### **Bazı Diyet Bileşenlerinin Kanser Kaşeksisi Tedavisindeki Anabolik Etkileri**

Aminoasit karışımlarının kas kaybını hafiflettiği, tedaviye toleransın artmasına yardımcı olduğu ve daha etkin antitümör immün yanıt oluşmasını sağladığı düşünülmektedir. Ancak aminoasitlerin kanserde diarıdan destek olarak verilmesi üzerine yeterli çalışma yoktur. Kanserli 50 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada sistemin kanserde elzem hale geldiği ve N-asetil sistein suplemantasyonunun plazma albumin düzeyini ve yaşam kalitesini arttırdığı gözlenmiştir (5).

**Glutamin:** Glutamin, hızlı bir şekilde enerji ve nitrojen sağlanmasında etkilidir. In vivo ve in vitro çalışmalar glutaminin enteral ve parenteral iyi tolere edilebildiğini ve komplikasyona neden olmadığını göstermiştir. Glutamin suplemantasyonu ratlarda tüm vücutta N tutulumunu ve protein sentezini arttırmış, kaslarda ve ince barsaklardaki glutamin içeriğinin artmasına neden olmuş, tümörün boyutu ya da genetiğine etki etmemiştir. Glutamin, hastanın metabolik ve klinik durumunu düzeltmeye tümörün büyümesine neden olmadan yardımcı olmaktadır. Glutaminin kemik iliği transplantasyonu hastalarında da olumlu etkileri olduğu bilinmektedir ve tüm bu olumlu etkileri nedeniyle glutamin kanserin metabolik tedavisinde kullanılabilir. (5).

**Dallı zincirli aminoasitler:** Dallı zincirli aminoasitler (löysin, izolöysin, valin) protein sentezini regüle ederek, kas diğer dokularda enerji kayna-



ği olarak kullanılırlar. Bunun yanında glutamin ve alaninin öncü maddeleridir. Bu aminoasitlerin kullanılması, hastanede kalış süresini azaltmakta, karaciğer işlevlerinde daha çabuk bir iyileşmeye neden olmakta, morbiditeyi azaltarak yaşam kalitesinde artışa neden olmaktadır (7). Dallı zincirli aminoasitler arasında en önemlisi löysindir. Löysin ek olarak verilmesi iskelet kasında protein sentezini arttırmaktadır (5).

**Arjinin:** Arjinin, perioperatif dönemde kullanıldığında postoperatif komplikasyonların ve hastanede kalış süresinin azalmasını sağlamaktadır. Baş ve boyun bölgesinde tümör olan hastalarda, arjinin içeren enteral ürün verildiği durumda yaşam süresinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (7). Glutamin, arjinin ve bir löysin metaboliti olan  $\beta$ -hidroksi  $\beta$ -metil bütirat karışımı hiçbir yan etki göstermeksizin yağsız vücut kütlelerinin artmasını sağlamışlardır (5).

**Epigallokateşin gallat (EGCG):** Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bir yeşil çay polifenolü olan EGCG'nin tümör gelişimini geciktirdiği ve ağırlık kaybını önlediğine yönelik bulgular vardır. EGCG'nin tümör indükleyici faktör NF-kB and E3-ligazın aktivitesini engellediği düşünülmektedir. Bu konuda yapılacak geniş çaplı çalışmalar sonucu, EGCG'nin tümör kaynaklı kas atrofisini önleyici ajan olarak kullanılması söz konusu olabilir (21).

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Kaşeksi hala tam olarak çözülememiş karmaşık mekanizmaları olan bir durumdur. Tedavisinde beslenme desteği hastanın bulantı, kusma, acı kaynaklı besin alınımının engellenmesi gibi semptomlarını ortadan kaldırarak ya da hafifleterek yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemektedir (19).

Kanser teşhisi koyulduğu andan itibaren hastanın makro ve mikro besin öğelerini yeterli miktarda

alması sağlanmalıdır. Kanserli hastalarda immün sistemi etkileyecek besin öğelerinin kullanımı ve bunların etki mekanizmalarının moleküler düzeyde incelenmesi gerekmektedir. Spesifik besin öğelerinin gereksinim düzeyleri ve etkinlikleri çalışmalarla belirlenirse, beslenme destekleri metabolik değişiklikleri ve inflamasyonu düzenleyici bir etmen olarak kanser tedavisinde daha geniş yer alacaktır (9).

Kaşeksinin psikolojik yanı unutulmamalıdır. Akciğer kanserli 102 hastanın beslenme durumları MNA (mini nutritional assessment) skoru ile değerlendirildiğinde kaşeksinin doğrudan depresyon ve stres ile ilişkisi gözlenmiştir (10).

Hastaneden ayrılan kanserli hastalarda ayrılmayanlara kıyasla, ileride hastaneye kaldırılma, yoğun bakıma yatırılma insidansı ve tedaviye ayrılan bütçenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hastane çalışanlarının ve uzmanların hastaneden ayrılacak hasta yakınlarına ve bakıcılara daha fazla destek sağlamaları gerekebilir (22).

Anoreksi, kaşeksi ve malnütrisyon, kanserin bütün risk altındaki hastalarda taraması yapılması gereken komplikasyonlarından. Koruyucu ve önleyici ölçümler erken aşamada tamamlanmalı, multidisipliner bir yaklaşım içerisinde tüm kaynaklar bir araya getirilerek hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması, hastanın yaşam işlevlerini ve yaşam kalitesinin artırılması sağlanmalıdır (4,6).

---

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

---

## KAYNAKLAR

1. Josep M. Argilés, Rodrigo Moore-Carrasco, Sílvia Busquets, López-Soriano FJ. Catabolic mediators as targets for cancer cachexia. Drug Discov Today 2003;8(18):838-844.
2. Vinci E, Rampello E, Zanolì L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera M. Serum carnitine levels in patients

- with tumoral cachexia. *Eur J Intern Med* 2005;16:419-423.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12:489–495.
  4. Stephens NA, Fearon KC. Anorexia, cachexia and nutrition. *Medicine* 2007;36:78-81.
  5. MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003;197:143-161.
  6. Bosaeus I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer* 2008;16:447–451.
  7. Paccagnella A, Morassutti I, Rosti G. Nutritional intervention for improving treatment tolerance in cancer patients. *Current Opinion in Oncology* 2011;23:322-330.
  8. World Health Statistic 2006, WHO, Geneva, 2006.
  9. Çehreli R. Kanserli Hastalarda Beslenme. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Hemşire Programı 2004;1;179-181.
  10. Giannousi Z, Gioulbasanis I, Athanasios G, Xyrafas A, Dalliani D, Kalbakis K, et al. Nutritional status, acute phase response and depression in metastatic lung cancer patients: correlations and association prognosis. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1823-1829.
  11. Barber MD. Cancer cachexia and its treatment with fish-oil-enriched nutritional supplementation. *Nutrition* 2001;17:751-755.
  12. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. Academic Press; 2010. p. 913-5.
  13. Vaisman N, Lusthaus M, Niv E, Santo E, Shacham-Shmueli E, Geva R, et al. Effect of tumor load on energy expenditure in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2012;41(2):230-232.
  14. Dinler G. Çocuk kanser hastalarında beslenme. *Güncel Pediatri* 2009;7:31-36.
  15. Morley JE, Susan A. Cachexia and neuropeptide Y. *Nutrition* 2008;24:815–819.
  16. Laviano A, Seelaender M, Sanchez K, Gioulbasanis I, Molfino A, Fanelli FR. Beyond anorexia-cachexia. nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy. *Eur J Pharmacol* 2011;668:87–90.
  17. Cutsema EV, Arends J. The causes and consequences of cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:51–63.
  18. Yıldız Ö, Demir G. Kanser ve beslenme. Sağlıkta ve Hastalıkta Beslenme Sempozyum Dizisi 2004;41:45-57.
  19. Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007;26:289–301.
  20. Gavazzi C, Colatruglio S, Sironi A, Mazzaferro V, Miceli R. Importance of early nutritional screening in patients with gastric cancer. *Br J Nutr* 2011;106(12):1773-1778.
  21. Wang H, Lai LJ, Chan YL, Li TL, Wu CJ. Epigallocatechin-3-gallate effectively attenuates skeletal muscle atrophy caused by cancer cachexia. *Cancer Lett* 2011;305:40–49.
  22. Carlson M, Herrin J, Qingling D. Impact of hospice disenrollment on health care use and medicare expenditures for patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4371-4375.