



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BETA HİDROKSİ BUTİRİK ASİT İÇEREN ORAL BESLENME SIVILARININ
YAŞLI VE KAŞEKTİK KANSER HASTALARINDA KLİNİK
PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Deniz BAYRAM

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BETA HİDROKSİ BUTİRİK ASİT İÇEREN ORAL BESLENME SIVILARININ
YAŞLI VE KAŞEKTİK KANSER HASTALARINDA KLİNİK
PARAMETRELER ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Deniz BAYRAM

Danışman: Prof. Dr. Özkan KANAT

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİLLER	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
1.GİRİŞ	1
1.1. Tümör Kaşeksisi	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Kanser Kaşeksisinin Sınıflaması	2
1.1.3. Tümör Kaşeksisinin Patofizyolojisi	3
1.1.4. Kanser Kaşeksisinde Tümör Kaynaklı Mekanizmalar	4
1.1.5. Hastalarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	7
1.1.6. Kaşeksinin Etkileri	10
1.1.7. Kanser Hastalarında Beslenme	10
1.1.8. Kanser Kaşeksisinde Tedavi	10
1.1.9. Tedavi Hedefleri	13
3. BULGULAR	16
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	23
KAYNAKLAR	29
TEŞEKKÜR	36
ÖZGEÇMİŞ	37

KISALTMALAR

- AIDS:** Acquired Immunodeficiency Syndrome
ATP: Adenozin trifosfat
BİA: Bioelektrik İmpedans Analiz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit
EPA: Eikazopentenoik asit
ESPEN: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
FFM: Fat Free Mass (Yağsız Beden Kitle)si)
HETE: Hidroksi eikazotetraenoik asit
HMB: Hidroksi Metil Bütirat
İL: Interlökin
İNİ: İnterferon
KAKS: Kanser Anoreksiya Kaşeksi-Sendromu
KRT: Kemoradyoterapi
KT: Kemoterapi
LMF: Lipid metabolize edici faktör
MR: Magnetik Rezonans
NO: Nitrik Oksit
PIF: Proteoliz İndükleyici faktör
RT: Radyoterapi
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo-1. Hastaların dağılımı

Tablo-2. Hastaların malignite tipleri

Tablo-3. Tüm hastalarda 0. ve 3. ay serum albümin değeri ortalaması

Tablo-4. Tüm hastalarda 0. ve 3. ay serum total protein değeri ortalaması

Tablo-5. Tüm hastalarda 0. ve 3. ay hemoglobin değeri ortalaması

Tablo-6. Tüm hastalarda 0. ve 3. ay serum total bilirubin değeri ortalaması

Tablo-7. Tüm hastalarda 0. ve 3. ay kilo değeri ortalaması

Tablo-8. VKİ oranları

Tablo-9. Yağsız vücut kitlesi oranları

Tablo-10. Yağ kitlesi oranları

Tablo-11. Yağ yüzdesi oranları

Tablo-12. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve vücut ölçüm parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırması

ŞEKİLLER

Şeki 1: Kaşeksinin evreleri

Şekil 2: Kanser kaşeksisinde kas yıkımının muhtemel mediyatörleri

Şekil 3: Kaşekside sitokin kaskadı

Şekil 4: Biyoelektriksel İmpedans Analizi(BİA)-Tanıtma

ÖZET

Kaşeksi kanser hastalarının %50-80'ini etkileyen çok faktörlü ve çoğunlukla geri dönüşümsüz bir sendromdur. Kaşeksi kanserin sık görülen bir komplikasyonu olup kanserden ölümlerin önemli bir sebebi olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde kanser ile ilişkili kaşeksinin tedavisi için etkili bir tedavi şekli mevcut değildir. Bu çalışmada oral yoldan kullanılan beta hidroksi bütirik asitten (BHBA) zengin beslenme sıvılarının yaşlı ve kaşektik kanser hastalarındaki etkinliği araştırıldı.

Çalışmaya farklı kanser tipleri nedeniyle takip edilen ve 3 aydan fazla yaşam beklentisi olan 65 yaş ve üzeri toplam 26 hasta alındı. Bu hastalara 1.3 gram BHBA içeren beslenme sıvısından günde iki kez (toplam 2.6 gram) verildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda hastaların kilo, vücut kitle indeksi, yağ kütlesi, yağsız vücut kütlesi, serum albümin, total protein ve hemoglobin değerleri üzerine olan etkileri ölçüldü.

Üç aylık BHBA tedavisi sonunda hastaların kilo, vücut kitle indeksi, yağ kütlesi ve yağsız vücut kütlesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış tespit edildi. Serum albümin (3.72 vs 3.51 g/dL, $p=0.005$), total protein (6.95 vs 6.69 g/dL, $p=0.035$) ve hemoglobin (12.38 vs 10.64 g/dL, $p=0.001$) değerlerinde ise tedaviye rağmen azalma saptanmıştır.

Sonuç olarak, bu hasta grubunda BHBA içeren beslenme sıvılarının belirlenen kaşeksi parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Kaşeksi, yaşlı, beslenme, kanser, beta hidroksi bütirik asit

SUMMARY

A RETROSPECTIVE ASSESMENT OF THE EFFECTS OF ORAL NUTRITIONAL SUPPORTS CONTAINING BETA HYDROXYBUTYRIC ACID ON CLINICAL PARAMETERS IN ELDERLY CANCER PATIENTS WITH CACHEXIA

Cachexia is a multifactorial and often irreversible syndrome, affecting 50-80% of patients with cancer. Cachexia is a common complication of cancer and as a major cause of death from cancer. An effective treatment modality for the treatment of cancer cachexia is not available for today. In this study, the effect of oral nutritional supports containing beta-hydroxy butyric acid (BHBA) was investigated in the elderly cachectic cancer patients.

A total of 26 patients over 65 years of age who were followed with the diagnosis of different types of cancer with a life expectancy of more than 3 months were included to the study. Oral nutritional supports containing 1.3 grams of BHBA were given to the patients twice daily (2.6 g in total). Treatment effects on the weight, body mass index, fat mass, lean body mass, serum albumin, total protein and hemoglobin levels were evaluated before and 3 months after treatment.

Although an increase was observed on weight, body mass index, fat mass and lean body mass values, it was not statistically significant. And a decrease was noted in serum albumin (3.72 vs. 3.51 g/dL, $p=0.005$), total protein (6.95 vs. 6.69 g/dL, $p=0.035$) and hemoglobin (12.38 vs 10.64 g/dL, $p=0.001$) values despite treatment.

As a result, we observed that the nutritional support containing BHBA showed no significant effect on cachexia parameters in this group of patients.

Key words: cachexia, aging, nutrition, cancer, beta hydroxy butyric acid

1.GİRİŞ

1.1. Tümör Kaşeksisi

1.1.1. Tanım

Kanser kaşeksisi hem adipoz dokunun, hem de yağsız vücut kitlesinin kaybını içeren ve geleneksel nütrisyonel desteklere dirençli olan kronik aşırı zayıflama sendromu ile karakterizedir (1). Kaşeksi, kanser tanısı alan tüm hastaların yaklaşık yarısında meydana gelir ve önemli fiziksel ve psikolojik yükü gösterir (2). İlerlemiş kaşeksili tipik hastada ciddi kilo kaybı, anoreksi, erken doyma, güçsüzlük, anemi ve ödem gözlenir. Hastalardaki halsizlik ve yorgunluk hissi yaşlanma sürecinde gözlenen benzer şekilde kas hücrelerinin kitlesi, kas glikojen içeriği ve kas mitokondri sayısında azalma gibi fizyolojik fenomenin sonucu olarak gelişebilir (3). Kaşeksinin belirti ve semptomlarının kümülatif etkileri, hastaların sonuçları üzerinde çeşitli olumsuz etkilere neden olur. Kaşektik bireylerde azalmış yaşam kalite skorları, azalmış fiziksel performans düzeyleri, tedavi başarısızlığı açısından artmış risk (kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi açıdan), tedavinin yan etki riskinde artış ve artmış mortalite hızı bildirilmektedir (4). Bu sebeple kaşeksi son derece önemlidir ve hala yeteri kadar önem verilmediğinden kanser hastalarında morbidite nedenidir.

Kanser kaşeksisinin doğası tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, uzun zamandır konak ve tümör arasındaki çeşitli etkileşimlerin sonucu olduğu kabul edilmiştir. Tümörün kaşeksi etiyolojisindeki rolü; konakta sistemik inflamatuvar yanıtı başlatan proinflamatuvar sitokinlerin lokal sekresyonunu (5), konak dokuları üzerinde direkt katabolik etkileri olan pro-kaşektik faktörlerin (örneğin; proteolizi indükleyen faktör) (6) ve lipid mobilizan faktörün (7) üretimini içerir. Konak-tümör etkileşiminin net sonucu olarak anoreksi tetiklenir ve iskelet kas kitlesinin ciddi oranda azaldığı ancak viseral protein kitlesinin rölatif olarak korunduğu vücut kompozisyonunun spesifik değişimi meydana gelir. Oluşan bu tüm değişiklikler, etkilenen bireylerin hem iskelet kasındaki hem de karaciğerindeki metabolik değişikliklerin kompleks bir

şekilde düzenlenmesinin bir yansıması olarak ortaya çıkar. İskelet kasında protein sentez hızları azalır veya değişmezken, protein yıkım hızları ise azalır (veya değişmeden kalır). Bu durum iskelet kası/yağsız vücut kitlesinin genel net kaybı ile sonuçlanmaktadır. İskelet kasında yıkıma neden olan proteolitik yollar çok çeşitli ve komplekstir, ancak buradaki baskın mekanizmaların kalsiyum/kalpain yolağı, lizozomal katepsin B, H, D ve L (8), ve ubiquitin-proteazom yolağının artmış aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (9,10).

Farklı hasta/tümör tiplerinde görülen farklı tümör ve konak mekanizmalarının kaşeksi oluşumundaki rölatif önemi halen açık değildir. Son yıllarda, konak-tümör etkileşiminin kanser kaşeksisine yol açan tek faktör olmayabileceği anlaşılmaya başlanmıştır. Hastaların yaş, fiziksel aktivite düzeyleri gibi demografik özellikleri de rol oynayabilir. Ayrıca konak tarafından vücuda alınan proteinlerin metabolizmasındaki veya vücut proteinlerine sekestrasyonundaki spesifik paternler de kaşektik kanser hastalarında gözlenen katabolizmanın geri dönüşümsüz oluşundan veya nutrisyonel desteklere suboptimal yanıt alınmasından sorumlu olabilir (11).

Kanser hastalarında kaşeksi vücut kitle indeksi (VKİ), kilo kaybı ve kas kitlesi kaybı göz önüne alınarak değerlendirilebilmektedir (12).

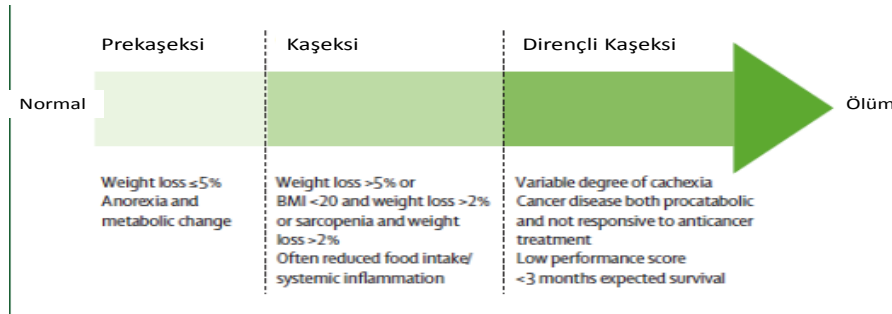
- Normal beslenmede son altı aydaki kilo kaybı %5 ve daha fazla,
- VKİ 20 kg/m^2 'den az ve kilo kaybı %2' den fazla
- Ekstremitte iskelet kas indeksi erkeklerde 7.26 kg/m^2 , kadınlarda ise 5.45 kg/m^2 'den daha az %2 kilo kaybı,
- Yağ dokusu dışı tüm VKİ erkeklerde 14.6 kg/m^2 , kadınlarda 11.4 kg/m^2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

Büyük tümör kitlesi, obezite veya sıvı retansiyonu varlığı gibi durumlarda direkt kas kitlesi ölçümü önerilmektedir (12)

1.1.2. Kanser Kaşeksisinin Sınıflaması

Yayımlanan 2011 yılı uluslararası konsensus raporunda kaşeksi ve aşamaları tanımlanmıştır. Kaşeksi progresif olarak fonksiyonel bozukluğa neden olan, konvansiyonel nutrisyonel destek ile tamamen düzeltilemeyen, yağ doku kaybı ile birlikte veya yağ doku kaybı olmaksızın iskelet kası kaybı olarak tanımlanmaktadır (12).

Kanser kaşeksisi ilerleyici bir durum olarak adlandırılmış ve klinik olarak belirlenen üç safhaya ayrılmıştır (şekil 1); prekaşeksi, kaşeksi, refrakter kaşeksi. Prekaşeksi %5'den az kilo kaybı olan ve bozulmuş metabolizmanın (örn.bozulmuş glukoz toleransı ve anoreksi) erken değişimlerinin olduğu safhadır. Sistemik inflamasyon, azalmış besin alımı, kanser tipine ve kanser tedavisine cevapsızlık gibi faktörlere göre değişkenlik gösterir. Kaşeksi safhası son altı ayda vücut kitlesinin %5'inden daha fazlasını kaybeden veya VKİ>20kg/m²'den düşük olan ve devam eden kilo kaybı %2'den fazla olan hastalardır. Dirençli kaşeksi ise kanser tedavisine cevap alınamayan, hastalığın hızla ilerlediği son dönemdeki hastalarda görülen katabolik dönemdir (13). Aktif katabolizma ve kilo kaybının aktif olarak yönetilmesini sağlayan faktörlerin varlığıyla karakterize, performans durumunda düşüklük ve üç aydan daha az yaşam beklentisi olan hastaları kapsamaktadır.



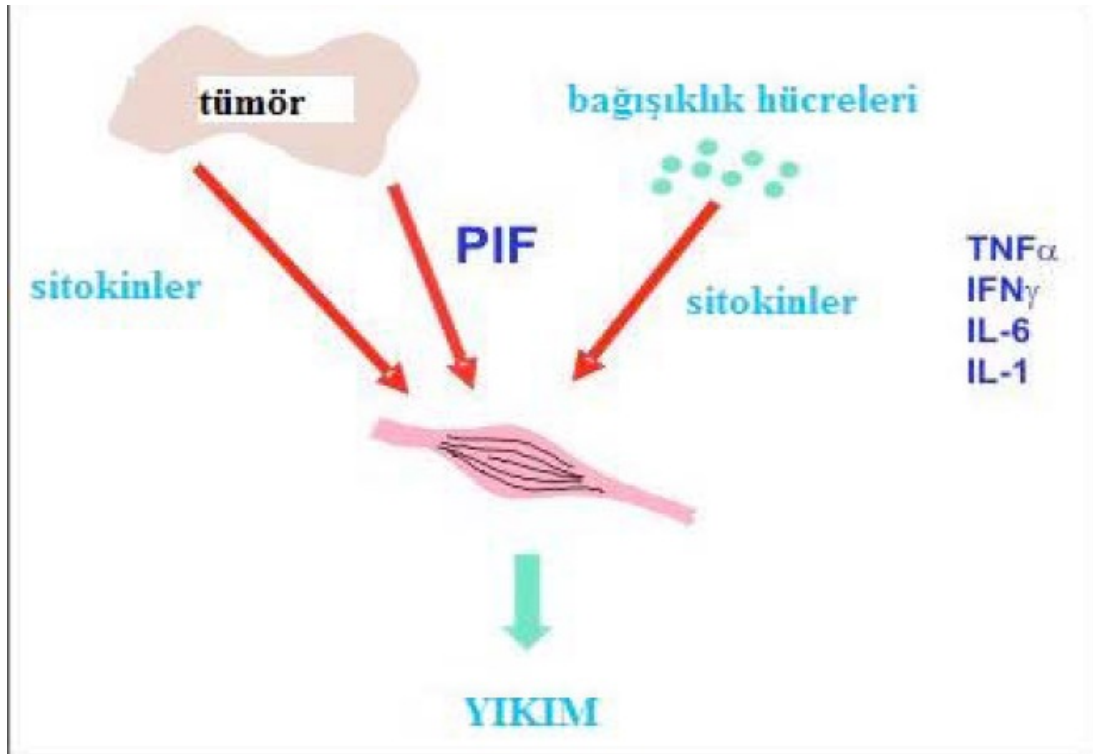
Şekil-1: Kaşeksinin Evreleri (1)

1.1.3. Tümör Kaşeksisinin Patofizyolojisi

Kanser kaşeksisinin etiyolojisinde iki önemli etken vardır; bunlar gıda alımında azalma ve metabolik dengenin katabolizma lehine bozulmasıdır (14). Kanser kaşeksisinin uzun yıllar konak ve tümör arasındaki çeşitli

etkileşimler sonucu geliştiği kabul edilmiştir. Ancak hiçbirinin doğası tam olarak anlaşılamamıştır.

Tümörün kaşeksi etiyolojisindeki rolü konakta sistemik inflamatuvar yanıtı başlatan proinflamatuvar sitokinlerin lokal sekresyonu, konak dokularında direkt katabolik etkileri olan prokaşektik faktörlerin(ör.proteolizi indükleyen faktör) ve lipid mobilizan faktörün üretimini içerir (1). Kaşektik hastalardaki metabolik değişiklikler konağa ait nöroendokrin, akut faz reaktanları ve tümör hüresine ait faktörler olarak sıralanabilir.



Şekil-2: Kanser kaşeksisinde kas yıkımının muhtemel mediyatörleri (15)

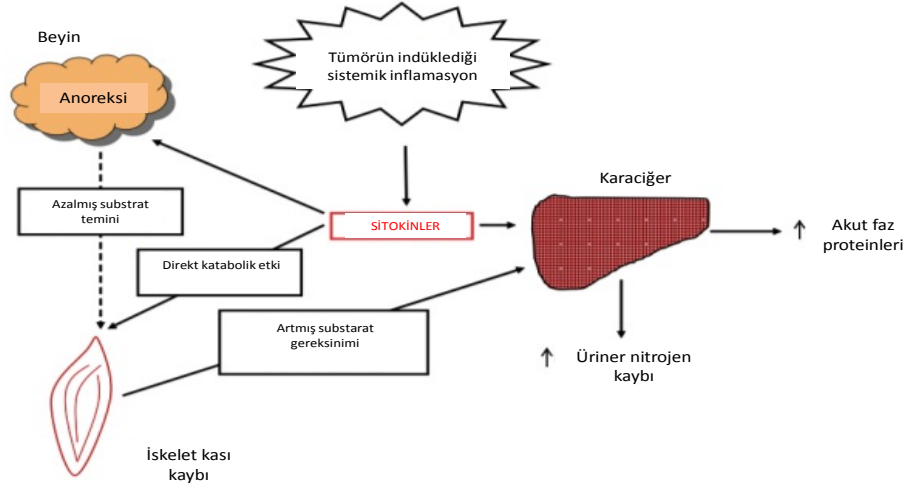
1.1.4. Kanser Kaşeksisinde Tümör Kaynaklı Mekanizmalar

a) **Tümör hüresine ait faktörler:** Tümör hüresine ait kaşeksi faktörlerinden en iyi bilinenleri proteolizi indükleyen faktör (PIF) ve lipid mobilizan faktördür (LMF). Sülfatlanmış bir glikoprotein olan PIF, ATP

bağımlı proteolitik sistemi aktive ederek iskelet kaslarından protein yıkımını başlatarak kaşeksiye sebebiyet vermektedir. Kilo kaybı ile giden pankreas, kolon akciğer, meme ve over kanserli hastalarda proteolizi indükleyici faktör tanımlanmıştır(1). LMF ise adipoz dokuda lipolizi arttırmaktadır.

b) Pro-inflamatuar sitokin salınımı: Birçok çalışmada pro-inflamatuar sitokinlerin kanser kaşeksisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16,17). İnsan kanser hücre dizeleri, hepatik akut faz yanıtı proteinlerini indüklemeye yeteneğine sahip olan çeşitli pro-inflamatuar sitokinleri eksprese ederler. Ancak, in vivo olarak tümör hücreleri tarafından salınan bu sitokinler muhtemelen inflamasyonu yalnızca lokal olarak başlatmak ve tümörün içinde bulunan konak inflamatuvar hücrelerini aktive etmek için harekete geçerler. Aktive olan bu konak hücreleri daha sonra hepatik akut faz yanıtı proteinlerini de içeren kendi sitokin kaskadlarını başlatır/tetikler. İnvitro çalışmalarda bu hepatik akut faz yanıtı proteinlerinin indüksiyonunun esas olarak IL-6 (18)bağımlı mekanizmalar aracılığıyla meydana geldiği ileri sürülmekle beraber, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), IL-2, IL-8, interferon (IFN)-gama, paratiroid hormon ilişkili peptid (PTHrP) ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi diğer moleküller de önemli roller oynayabilir.

Aksine, bazı sitokinlerin (örneğin, IL-4, IL-10 ve IL-13) anti-inflamatuar aktivite gösterdiği ve dolayısıyla kaşeksinin potansiyel baskılayıcılarını temsil edebileceği bildirilmektedir. Bunun yanında, insan IL-15'in fare iskelet kasında kas proteolizini doğrudan inhibe ederek anabolik etkileri gösterdiği bildirilmiştir (19). Sonuç olarak kaşektik hastalardaki bu aşırı zayıflama/tükenme durumu sadece besinlerin kullanılabilirliğine değil, muhtemelen aynı zamanda pro-kaşektik ve anti-kaşektik sitokinlerin arasındaki dengeye de bağlıdır.



Şekil-3: Kaşekside sitokin kaskadı (1)

c) Konak Tümör Etkileşimi

Yaş: Genel olarak baktığımızda kanser hastalarının çoğunun yaşlı, özellikle 65 yaş üstü olduğu görülmektedir. Ülkemizde ve Batı toplumlarında kanser insidansında artış nüfusun artan yaş ortalamasına bağlanmaktadır. 50 yaşından itibaren gözlenen iskelet kaslarının dejeneratif kaybı sarkopeni olarak adlandırılmaktadır (20). Bu durumun altında yatan çeşitli mekanizmalar ve dolaşımdaki anabolik hormonların (örn.testosteron) azalması yatmaktadır.

Fiziksel Aktivite: Kanser hastalarında istirahat enerji gereksinimi göreceli olarak arttığından, normal gıda alımına rağmen kilo verebilmektedirler. Dinlenme enerji ölçümü düzeyleri ölçülmüş ve tüm kanser hastalarında tarif edilmiştir. Farklı kanser tipleri, farklı histolojik tümör tipleri istirahat enerji gereksiniminin de farklılık göstermektedir (21,22). Hipermetabolizma ile ilgili yapılan bir çalışmada kaşektik pankreatik kanser hastalarının istirahat enerji gereksinimi, aynı yaşta sağlıklı popülasyona göre daha düşük bulunmuştur (23).

Akut Faz Proteinleri: Kaşeksinin anahtar komponentleri direk tümör metabolizması, sistemik inflamasyon ve diğer tümör ilişkili etkilerle oluşan hiperkatabolizmadır. İnflamatuar cevapta akut faz cevabının yaptığı sistemik değişiklikler netlik kazanmamıştır (24). Kanserli hücrelerden salınan akut faz reaktanlarının iskelet kasının protein metabolizmasında katabolik değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir (25). C-reaktif protein sistemik inflamatuvar cevabı değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntemdir. Modifiye Glaskow prognoz skoru; CRP ve albumin düzeylerine göre oluşturulmuş olan evre, tedavi ve yaşam süresinden bağımsız basit bir skorlama sistemidir (24, 26,27). Son yapılan çalışmalar CRP'nin vücudun sadece inflamasyon yükünü gösteren bir markerdan çok daha fazlası olduğunu bildirmektedir (28,29). Plazma CRP değerleri kilo kaybı, kaşeksi oluşumu, ileri evre kanserde rekürrens ile pozitif koreledir (30). Sürveyi tahmin etmede yüksek CRP düzeylerinin akciğer, pankreas, over, renal ve gastrointestinal tümörlerde kötü prognoz belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (31,32).

Nöroendokrin Faktörler:Kanser kaşeksinin gelişiminde nöroendokrin stres yanıtının rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Anabolik aktivitenin azalması, insülin direnci ve artmış kortizol salınımı gibi faktörler yaşlı kanser hastalarında nöroendokrin regülasyonun bozulmasına neden olmaktadır. İnsülin direncinden IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmaktadır (33). Otonom sinir sisteminin bozulması da kanser kaşeksi ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada metastatik veya nükseden kanserli erkek hastaların %81'inde otonomik disfonksiyon bulunmuştur (34). Sonuç olarak konağın tümör hücrelerine karşı cevabı sonucu endojenlerin, anabolik büyüme faktörlerinin etkilenmesi ve direk tümörün kendisinden kaynaklanması ile kaşeksi oluşmaktadır (35).

1.1.5. Hastalarda Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

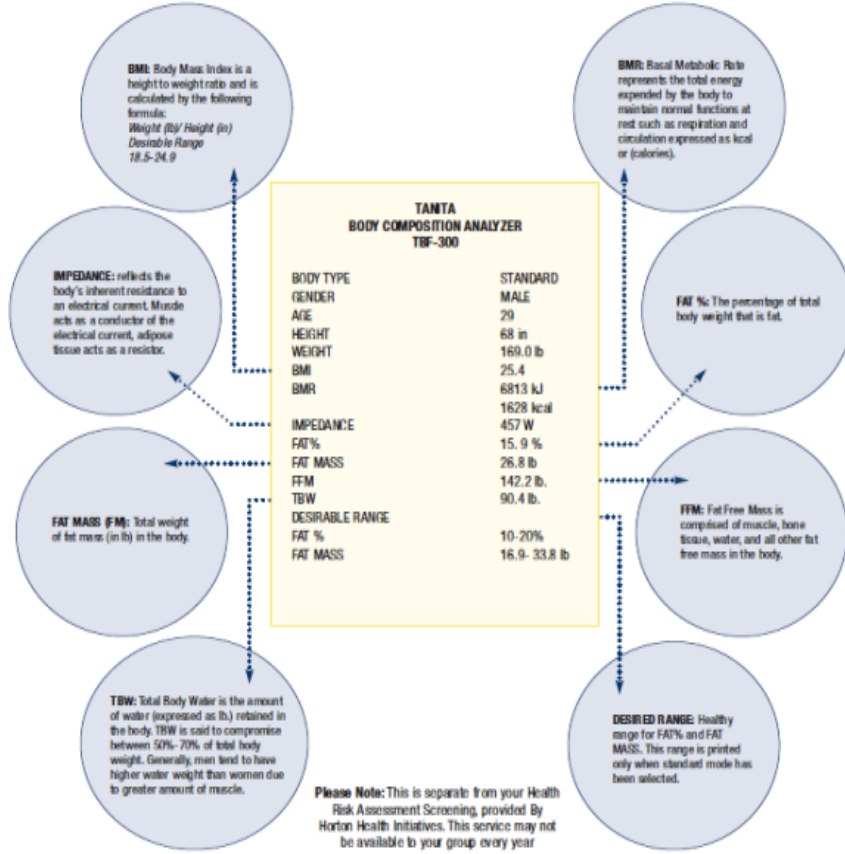
a) Antropometrik Ölçümler: Hastaların kilosu, boyu, triseps cilt kıvrım kalınlığı, üst-orta kol çevresi ve VKİ'ni kapsar.En sık kullanılan antropometrik ölçümler kilo kaybı ve vücut kitle indeksidir. Vücut kitle indeksi kilonun boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır (kg/boy^2). $\text{VKİ}<20\text{kg/m}^2$ altında olması malnütrisyon kriteri olarak kabul edilmektedir (36).

b) Biyokimyasal Analizler: Kanda albümin, prealbümin, hemoglobin, transferrin ve C-reaktif protein plazma proteinlerinden olup hastanın beslenme durumu ile ilgili değerli bilgiler vermektedir. Bu amaçla en sık kullanılan parametreler albümin ve prealbümindir. Albuminin yarılanma ömrü 3 haftadır (20 gün) ve dolaşımdaki protein miktarının göstergesidir. Albümin değerinin 3g/dl' nin altında olması malnütrisyonu yansıtır. Ancak bu parametreler tek başına kullanıldıklarında metabolik stresten, vücuttaki su dağılımından ve diyetle alınan proteinlerden etkilenme göstermektedirler (37). Rutin klinik çalışmalarda albümin değerinin düşmesi, C-reaktif protein değerinde yükselme görülmesi ile antropometrik ölçümlerle birlikte kanser kaşeksisi için diagnostik değer taşımaktadır (36).

c) Vücut Bileşimlerinin Beslenme İçin Değerlendirilmesi: Son zamanlarda yapılan çalışmalar kanser anoreksiya-kaşeksi sendromu (KAKS) ve sarkopeni tanısında vücut kompozisyonunun (su, yağ kitlesi (FM) ve yağsız beden kitlesi'ni (FFM) saptamanın yararlı olduğu vurgulanmaktadır. Vücut kompozisyonunu saptamak için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunların arasında magnetik rezonans görüntüleme (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), biyoelektrik impedans analizi (BİA) gibi ölçümler ön plana çıkmaktadır. MR ve BT'ye göre daha az bilgi vermekle birlikte, BİA düşük maliyetli ve basit olmasından dolayı daha yaygın kullanılmaktadır. BİA karaciğer ve metastazlar gibi diğer yağsız dokulardaki iskelet kaslarını ayırt edemez, buda artmış enerji tüketiminden sorumlu tutulabilir. Ortalama FFM indeksi (ffm/m²) yetişkinlerde, erkeklerde 18.9 kg/m² ve kadınlarda 15.4 kg/m²'dir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda VKİ'nin kemoterapi toksisitesini ve sağkalımı öngördüğü vurgulanmaktadır (38). FFM'de açık bir azalma ileri evre kanserli hastalarda azalmış sağkalımla ilişkili bulunmuştur (39).

Bu testlerin yanı sıra Nütrisyonel Risk Taraması(NRS-2002) 2002 yılında ESPEN (Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği) tarafından geliştirilmiş kapsamlı bir tarama testidir (40). Subjektif global değerlendirme testi antropometrik ölçümler yanısıra beslenme durumu ve klinik durum hakkında bilgi veren sorular içermektedir.

Tarama ve değerlendirme sonucunda malnütrisyon ve malnütrisyon riski tespit edilen hastalara beslenme destek tedavisi planlanmalıdır.



Şekil 4. Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BİA)-Tanita

1.1.6. Kaşeksinin Etkileri

a) Sağ kalım

Malnütrisyon nedeniyle azalan fonksiyonel performans ve ortaya çıkan halsizlik; hastanın günlük çalışma ve sosyal faaliyetlerine engel teşkil etmektedir. Kilo kaybı yaşlı kanser hastaları için belirleyici prognostik faktördür (41). Uygulanan tedavilere ve kansere bağlı olarak fiziksel görünümün bozulması ve fonksiyon kaybı gelişmesi kanserli hastalarda psikolojik ve sosyal iyilik halini bozmaktadır. Ayrıca sağ kalım üzerine olumsuz etkilerinin yanısıra kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi komplikasyonların görülme sıklığında artışa yol açmaktadır. Kilo kaybı olan hastaların kemoterapi ve radyoterapi dozlarının azaltıldığı, daha şiddetli ve sık doz kısıtlayıcı toksisite geliştiği gösterilmiştir (42).

b) Yaşam kalitesi

Kaşeksi onkolojik tedavi alan tüm hastalarda kötü prognozla ilişkilidir. Sadece morbidite ve mortalite oranlarını etkilemekle kalmayıp aynı zamanda daha düşük yaşam kalitesi ve kişinin kendisinden memnuniyetsizlik duymasına da yol açmaktadır (43). Kemoterapi sırasında kilo vermeye devam eden hastalarda kilosu stabil olan hastalara göre performans skorunda düşme ve genel yaşam kalitesinde bozulma olmaktadır (44).

1.1.7. Kanser Hastalarında Beslenme

Yaşlı kanser hastalarında beslenme durumu yaşam kaliteleri ve tedaviye toleransı açısından son derece önem taşımaktadır. Yan etkilerin azaltılması, tedaviye toleransın artırılması ve tümöre karşı uygulanan tedavilerin devamlılığının sağlanması beslenmesi bozulmuş yaşlı kanser hastalarında nütrisyonel desteğin temel amacıdır (43).

1.1.8. Kanser Kaşeksinde Tedavi

Tüm neoplazmaların % 60'ı, 65 yaş ve üzerindeki yaşlı bireylerde görüldüğü için kanserin yönetilmesi giderek yaygınlaşan bir problemdir (45). Kaşeksi, yaşlılarda kilo kaybının önemli nedenlerinden biridir ve çok sayıdaki çalışmalarda kilo kaybının artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46).

Anoreksi ve kilo kaybı, ister geri dönüşümlü veya isterse kaçınılmaz olsun, bu hastalarda dikkatli bir klinik değerlendirmeyi gerektirir. Fonksiyonel kapasitenin değişiminde, malnütrisyona ilişkilendirilen diğer olumsuz durumların ortaya çıkmasında ve ölüm oranının artmasında en önemli sebep yağsız vücut kitlesindeki kayıptır. Yaşlı kanser hastalarında kaşeksinin yaşam kalitesine güçlü etkisinden dolayı hastalığın tanısından itibaren nutrisyonel durumların da göz önünde bulundurulmasını gerektirmektedir. Prekaşektik kanser hastalarında oral ve parenteral beslenme desteğinin olumlu katkılarının olduğu gösterilmiştir (47,48). Ayrıca, kas kitle kaybı fiziksel zayıflık ve sarkopeninin (kas kitlesinin yaşla ilişkili kaybı) karakteristik özelliğidir. Fiziksel zayıflık; azalmış güç, azalmış yürüme hızı, azalmış fiziksel aktivite, kilo kaybı ve yorgunluktan kaynaklanan bir durumdur. Yaşlılardaki kilo kaybının tedavisi, birçok tıbbi koşulu da iyileştirebilir. Geriatrik yatan hastaların bir kısmında, kilo kaybı ile birlikte düşük serum albümin varlığının, bu hastalarda takip eden 2 yıl içindeki ölüm riskinin daha yüksek olduğunu öngörmektedir (49).

Uygulanan tedaviler de gıda alımında eksikliklere sebep olabilir. Kemoterapiye bağlı, bulantı, kusma, mukozit, tat kaybı hastanın beslenmekten kaçınmasına ve yetersiz gıda alımına sebep olabilmektedir. Bu nedenle bütün olarak ele alınarak kaşeksi tedavisi düzenlenmelidir (50). Hastanın boyu, kilosu, kilo kaybı, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı, hastalığı ve evresi göz önünde bulundurulmalıdır (51). Tedavinin temel amacı yaşlı kaşektik kanser hastalarında yağsız vücut kitlesinin artırılması, iştahsızlığın azaltılması, performans durumunu iyileştirerek yaşam kalitesini arttırılmaya çalışılmalıdır (52). Kanser hastalarında kaşeksi tedaviye yanıt ve prognozla ilişkili olduğu için mümkün olan en erken safhada kaşeksiye yönelik farmakolojik tedavi ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Mümkün olduğunca fizyolojik yol olan oral yol kullanılarak vitamin desteği, esansiyel aminoasitler ve lüzum halinde elektrolit desteği verilmelidir (50).

a) KT/RT Alan Hastalarda Beslenme Desteği: Malnütrisyonu olan hastalarda kemoradyoterapi toleransı ve aynı zamanda tümörün tedaviye cevabı belirgin azalmakta, KT'ye bağlı yan etkileri kontrol altına almak daha da güçleşmektedir. Hastaların tedaviye ara vermelerine neden olan bu durum, genel tedavi süresinin uzaması ve hastalığın kontrolünü güçleştirmektedir. Bu nedenle kanser tanısı almış ve KT planlanmış hastaların beslenme durumlarının tedavi öncesi değerlendirilmesi, özellikle yüksek riskli hastaların malnütrisyon olanları saptanarak beslenme desteği verilmesi son derece önemlidir (53,54). KT/KRT görmesi planlanan yaşı kanser hastalarında uygulanacak beslenme desteğinde oral yol en uygun ve ilk seçenektir. Beslenme desteği için solüsyon halinde beslenme destek ürünleri bulunmaktadır. Diabetikler, karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar için kullanılabilecek farklı çeşitleri vardır. İmmünmodülatör ve antiinflamatuvar özellikleri bulunan arginin ve omega-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmişlerdir. Yaşlılardaki kanser kaşeksisinde özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, negatif düzenleyici sitokin düzeylerinde artış) rolünün daha iyi anlaşılması, bu popölasyona yönelik farmakolojik tedavi için yol gösterici olabilir (55).

IL-6, TNF- α , IL-1, serotonin, PGE2 ve diğer sitokinlerin (örneğin, IL-10, IL-4, IL-15) yaşlanma, kronik hastalıklar ve tükenme sendromlarının patofizyolojisindeki potansiyel rolleri, yaşlılardaki kaşeksinin tedavisinde bu sitokinlerin sekresyonun, disregölasyonun ve tedavinin olumsuz etkilerinin baskılanması için ek araştırmalar yapılması açısından bir çağrı niteliğindedir (56).

b) Tedavide Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Farmakolojik Ajanlar: Megasterol asetat (MA) ve medroksiprogesteron asetat (MPA) oral olarak etki eden sentetik progesteron ajanlarıdır. Yapılan birçok çalışmada kanser hastalarında iştahı arttırdığı, kalori alımını ve kiloyu arttırdığı gösterilmiştir. Ancak kilo artışı sadece yağ kitlesindeki artışa bağlıdır (57,58). Aynı zamanda megastrol asetat'ın kaşeksiye bağlı semptomları azalttığı, hayat kalitesi ve sağ kalım üzerine etkisi olmadığı görölmüştür (59). Non steroid anti-inflamatuar ilaçlar, COX-2 inhibitörleri dahil olmak üzere tümörün akut faz reaktanı salgılanmasını azaltmaktadırlar (60,61).

COX-2 inhibitörü olan meloksikam proteolize karşı etkinlik göstermektedir (62). Ayrıca kanser anoreksi sendromu için yapılan iki adet kontrollü çalışmada özellikle progesteronla kombine kullanıldıklarında kilo ve kas kitlesinde artışta etkili bulunmuşlardır (36). Kortikosteroidler de progesteron türevleri gibi iştahı ve kilo alımını arttırmakta fakat sağ kalım üzerine etkileri tam olarak kanıtlanamamıştır(63,64). Pentoksifilin ve talidomid gibi sitokin seviyelerini düşüren ajanlar etkinliği tam olarak kanıtlanamamıştır (65,66).

Beta Hidroksi Bütirik Asit: Hidroksi metil bütirik asit ketojenik bir aminoasit olan lösinin metabolitidir (67). Lösin metabolizması yoluyla küçük bir kısmı endojen olarak üretilmektedir. Yapılan pek çok hayvan kanser modellerinde hidroksi metil bütirik asit takviyesinin kilo kaybını önlediği, tümör büyümesini azalttığı ve sağ kalımı arttırdığını desteklemektedir. Aynı zamanda kanserin büyümesi sırasında inhibe olan protein sentezi üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir (68,69). Bundan dolayı yaşlı kanser hastalarında en önemli anti-katabolik mekanizması olarak protein yıkımını engellemesi görülmektedir (70).

Eikasopentaenoik asit (EPA): Omega 3-yağ asitleri(N-3-FA), eikozopentaenoik asit (EPA) balık yağında bol miktarda bulunan birkaç omega-3 poliansatüre yağ asidinden biridir. Poliansatüre yağ asitlerinin hem kaşeksi ilişkili doku yıkımını (71) hem de tümör büyüme ve gelişimini azalttığı bildirilmektedir (72,73). EPA hem sağlıklı insanlarda hem de kanserli hastalarda proinflatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Aynı zamanda kanser tarafından üretilen bir kaşektik faktör olan proteoliz uyarıcı faktör EPA tarafından inhibe edilir (74). Bu şekilde kas protein yıkımını ve lipolizi engellemektedir (75).

1.1.9. Tedavi Hedefleri

Kanser kaşeksisini tedavi etmenin en iyi yolu kanseri yenmektir, fakat ne yazık ki bu durum ilerlemiş solid tümörü olan yaşlılar için sık karşılaşılmayan bir başarıdır (76). Bu nedenle kaşeksi tedavisinde hedef, farmakolojik ajan çeşitliliği ile vücut ağırlığı ve kas kitlesi kaybını tersine çevirmek olmalıdır. Minimal hedef olarak ise vücut ağırlığı korunmalı ve daha fazla kilo kaybı önlenmelidir (77).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya fakültemiz Araştırma Etik Kurulu'nun 10 Şubat 2015 tarih ve 2015-3/19 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), 65 yaş üstü ve üç aydan fazla yaşam beklentisi olan hastalar çalışmaya alındı. Kemoterapi, radyoterapi, opere olmuş olanlar da dahil edildi. Kaşeksi nedeniyle en az 3 ay boyunca Beta Hidroksi Bütirik Asit (2.6 gr/gün), L-arginin (14.8 gr/gün) ve L-glutamin (14.8 gr/gün) içeren oral beslenme sıvısı kullanmış olan ve düzenli olarak takibe gelen hastalar çalışmaya alındı.

Hastaların düzenli olarak oral beslenme sıvısı almadan önceki verileri 0. ay olarak kabul edildi, oral beslenme sıvısı başladıktan sonraki 3. ay verileri ile karşılaştırıldı. Hastaların oral beslenme sıvısı almadan önceki kilo, vücut kitle indeksi, yağsız vücut kitlesi değerleri; düzenli olarak oral beslenme sıvısı kullanımı sonrasındaki değerleri ile karşılaştırıldı. Kaşeksinin belirleyici biyokimyasal parametrelerinden serum albümin, total protein, hemoglobin ve bilirubin değerleri de beslenme desteği almadan önceki değerleri ve düzenli olarak 3. ay beslenme desteği aldıktan sonraki değerleri ile geriye dönük olarak dosyadan taranarak karşılaştırıldı. Yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesini değerlendirmek amacı ile pratik, ucuz bir yöntem olan biyoimpedans elektriksel analiz (tanita) kullanıldı. Biyoimpedans elektriksel analiz ölçüm yöntemi kısaca vücuttaki direnç akımını ölçme yöntemidir. Bu yöntemle göre hastalar tartıya çıplak ayakla çıkarıldı, metal yüzeyden küçük bir akım (50 kHz frekansa sahip 800 mA'lık bir akım) verilerek ve hastaların diğer ayağından bu akım geri çekilerek iki ayak arasındaki direnci ölçüldü. Bu yöntemle hastaların vücudundaki yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yapıldı.

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 15.0 (Chicago, IL, USA) software programı ile gerçekleştirildi. Hastaların 0. ve 3. aydaki biyokimyasal parametreleri ve vücut ölçüm verileri tanımlayıcı istatistik olarak verildi (ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerler). Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin ve vücut ölçümlerinin ortalamalarının

karşılaştırılmasında paired-t test kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya farklı maligniteler nedeniyle takip edilen kaşektik(%10'dan fazla kilo kaybı olan), yaşlı ve 3 aydan fazla yaşam beklentisi olan kaşeksi nedeniyle en az 3 ay boyunca günde 2 kez Beta Hidroksi Bütirik Asit içeren oral beslenme sıvısı kullanmış ve düzenli olarak takibe gelen toplam 26 hasta alındı. Vakaların 11'i kadın, 15'i erkekti. Akciğer kanseri tanılı 13 hasta, endometrium-akciğer kanseri tanılı 1 hasta, endometrium-over kanseri tanılı 1 hasta, hipofarinks kanseri tanılı 1 hasta, kolon kanseri tanılı 4 hasta, meme, mesane, rektum, mide, pankreas kanseri tanılı 1'er hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ve cinsiyete dayalı dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların dağılımı.

	Kadın	Erkek
Yaş ortalaması	67.6 (65-77)	69.1 (65-79)
Cinsiyet	11 (%42.3)	15 (%57.7)

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

Tablo-2: Hastaların malignite tipleri.

Malignite Tipi	Hasta Sayısı
Akciğer Kanseri	13
Endometrium+Akciğer	1
Endometrium+Over	1
Hipofarinks Kanseri	1
Kolon Kanseri	4
Meme Kanseri	1
Mesane Kanseri	1
Mide Kanseri	1
Pankreas Kanseri	2
Rektum Kanseri	1

Kaşeksinin önemli bir belirleyicisi olan serum albumin düzeyleri de hastalarda karşılaştırıldı.0. ay serum albumin (Alb) değeri ortalaması 3.72g/dl (± 0.38), 3. ayda ise serum albumin ortalaması 3.51g/dl (± 0.42) olarak saptandı. Hastaların albumin değeri ortalamaları Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3: Tüm hastalarda 0. ve 3. ay serum albumin değeri ortalaması (g/dL).

	Alb 0. Ay	Alb 3. ay
Ortalama \pm SD	3.72 (± 0.38)	3.51 (± 0.42)
Minimum Değeri	2.2	2.4
Maksimum Değeri	4.5	4.2

Hastaların 0. ay total protein (T.Protein) değeri ortalaması 6.95g/dL (± 0.53), 3. ay serum total protein değeri ortalaması 6.69g/dL (± 0.67) olarak saptandı. Hastaların total protein değeri ortalamaları Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo-4: Tüm hastalarda 0. ve 3. ay serum total protein değeri ortalaması (g/dL).

	T.prot 0. ay	T.prot 3. ay
Ortalama \pm SD	6.95 (± 0.53)	6.69 (± 0.67)
Minimum Değeri	6.0	4.7
Maksimum Değeri	8.3	7.8

Takibe alınan hastalarda 0. ayda bakılan hemoglobin (Hgb) değeri ortalaması 12.38g/dL (± 1.45) iken 3. ayda ise hemoglobin değeri 10.64 g/dL (± 1.31) olarak saptandı. Tablo-5'de hastaların hemoglobin değeri oranları verilmiştir.

Tablo-5: Tüm hastalarda 0. ay ve 3. ay hemoglobin değeri oranları (g/dL).

	Hgb 0. Ay	Hgb 3. ay
Ortalama \pm SD	12.38 (± 1.45)	10.64 (± 1.31)
Minimum Değeri	9.70	8.60
Maksimum Değeri	15.30	13.40

Tüm hastaların 0. ay serum total bilirubin ortalaması 0.50 mg/dL (± 0.20), 3. aydaki serum total bilirubin değeri 0.53 mg/dL (± 0.21) olarak saptandı. Hastaların serum total bilirubin oranları Tablo-6'da verilmiştir.

Tablo-6: Tüm hastalarda 0. ve 3. ay serum total bilirubin değeri ortalaması (mg/dL).

	T.Bil 0. ay	T.Bil 3. Ay
Ortalama \pm SD	0.50 (± 0.20)	0.53 (± 0.21)
Minimum Değeri	0.16	0.25
Maksimum Değeri	1.07	1.26

Hastalar kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), yağ kitlesi, yağ yüzdesi ve yağsız vücut kitlesi oranlarına göre analiz edildi. Takip başlangıcındaki 0. ay kilo ortalaması 62.0 kg (± 13.30), 3. ay kilo ortalaması 62.2 kg (± 13.86) olarak hesaplandı. Kilo ile ilgili sonuçlar Tablo-7'de özetlenmiştir.

Tablo-7: Tüm hastalarda 0. ve 3. ay kilo değeri ortalaması

	Kilo 0. ay	Kilo 3. Ay
Ortalama \pm SD	62.0 (± 13.30)	62.2 (± 13.86)
Minimum Değeri	35.5	31.3
Maksimum Değeri	84.3	89.7

Hastaların vücut kitle indeksi(VKİ) arasındaki 3 aylık ortalamaları; 0. ay VKİ 23.07 kg/m² (±9.93), 3. ay VKİ ortalaması 23.23 kg/m² (±10.54) olarak bulunmuştur. Sonuç ile ilgili veriler Tablo-8’de özetlenmiştir.

Tablo-8: VKİ oranları (%).

	VKİ 0. ay	VKİ 3. ay
Ortalama± SD	23.07 (±9.93)	23.3 (±10.54)
Minimum Değeri	14.0	12.30
Maksimum Değeri	31.0	31.8

Hastaların yağsız vücut kitlesi oranları 0.ay 47.43 kg (±9.01); 3.ay yağsız vücut kitlesi oranları 48.41 kg (±9.70)olarak hesaplanmıştır. Konuyla ilgili sonuçlar Tablo-9’da özetlenmiştir.

Tablo-9: Yağsız vücut kitlesi oranları (YVK) (kg).

	YVK 0. Ay	YVK 3. Ay
Ortalama± SD	47.43 (±9.01)	48.41 (±9.70)
Minimum Değeri	31.30	31.00
Maksimum Değeri	62.50	66.20

Hastaların yağ kitleleri ortalaması 0.ayda 14.00kg (±8.06); 3 ay yağ kitlesi ortalaması 13.88 kg (±8.43)olarak hesaplandı. Yağ kitlesi oranları Tablo-10’da özetlenmiştir.

Tablo-10: Yağ kitlesi oranları (kg).

	Yağ kitlesi 0. ay	Yağ kitlesi 3. ay
Ortalama± SD	14.00 (±8.06)	13.88 (±8.43)
Minimum Değeri	1.3	0.9
Maksimum Değeri	34.0	37.2

Çalışmada hastaların yağ yüzdesi oranları da karşılaştırılmış olup 0. ay yağ yüzdesi tüm hastalarda %21.45 (±9.93), 3. ay yağ yüzdesi oranları %21.06 (±10.54)olarak hesaplanmıştır. Yağ yüzdesi oranları Tablo-11’de belirtilmiştir.

Tablo-11: Yağ yüzdesi oranları (%).

	Yağ yüzdesi 0. ay	Yağ yüzdesi 3. ay
Ortalama± SD	21.45 (±9.93)	21.06 (±10.54)
Minimum Değeri	3.4	2.3
Maksimum Değeri	41.4	43.2

Tablo-12: Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal ve vücut ölçüm parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırması

	0.ay	3.ay	p değerleri
Hemogram	12.38 (\pm 1.45)	10.64 (\pm 1.31)	p <0.001
Albumin	3.72 (\pm 0.38)	3.51(\pm 0.42)	p=0.005
Bilirubin	0.50 (\pm 0.20)	0.53 (\pm 0.21)	p=0.233
T.protein	6.95 (\pm 0.53)	6.69 (\pm 0.67)	p=0.035
VKI	23.07 (\pm 9.93)	23.23 (\pm 10.54)	p=0.591
Kilo	62.0(\pm 13.30)	62.2(\pm 13.86)	p=0.766
Yağ %	21.45 (\pm 9.93)	21.06 (\pm 10.54)	p=0.613
Yağ kitlesi	14.00(\pm 8.06)	13.88(\pm 8.43)	p=0.847
Yağsız vücut kitlesi	47.43 (\pm 9.01)	48.41(\pm 9.70)	p=0.165

Hastaların 0.ay ve 3.ay arasındaki değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında albümin (p=0.005), total protein (p=0.035) ve hemoglobin (p<0.001) değerlerinin ortalamasında anlamlı düşüş saptanmıştır. Aynı şekilde bakılan vücut kitle indeksi (p=0.591) , yağ kitlesi (p=0.847), yağsız vücut kitlesi(p=0.165), kilo (p=0.766) ve bilirubin (p=0.233) ortalama değerlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanser kaşeksisi, hem adipoz dokunun, hem de yağsız vücut kitlesinin kaybını içeren ve geleneksel nutrisyonel desteklere dirençli olan kronik aşırı zayıflama sendromu ile karakterizedir. Kaşeksi, kanser tanısı alan tüm hastaların yaklaşık yarısında meydana gelir ve önemli fiziksel ve psikolojik yükü gösterir. İlerlemiş kaşeksili tipik hastada ciddi kilo kaybı, anoreksi, erken doyma, güçsüzlük ve anemi gözlenir. Hastaların morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini etkiler ve fonksiyonel durumda azalma, sakatlık riskinde artış ve solunum kas fonksiyonların da değişiklik gibi ciddi klinik sonuçlara neden olur (78).

Kanserli hastalarda yaygın şekilde hem vücut yağında hem de kas proteinlerinde masif kayıp görülmektedir. Enerji rezervleri açısından vücut yağında azalma da önemli iken, iskelet kaslarındaki kayıp ise immobilitate, kas fonksiyonlarında bozulma ile sonuçlanabilmektedir. Her ne kadar kaşeksiye sıklıkla anoreksi eşlik etse de beslenme destekleri tek başına vücut ağırlığını stabil şekilde devam ettirmeyi sağlayamamaktadır. Bu durum megasterol asetat ve medroksiprogesteron asetat gibi iştah arttırıcılar için de geçerlidir ve bu da yağsız vücut kitlesindeki kaybın enerji yetersizliğinden farklı başka faktörlerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (79).

Vücut ağırlığı kaybı ve kasların tüketiminin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren çeşitli kanıtlara rağmen kanser kaşeksisi için ne yazık ki etkili bir tedavi mevcut değildir. Bu sebeple, kanser kaşeksisinin etkin koruyucu veya terapötik ilaçlarla tedavi ihtiyacı, klinik pratikte önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Protein sentezi sürecini uyarmayı ve protein parçalanmasını azaltmayı amaçlayan hedefe yönelik nutrisyonel desteklerin kullanımı bu açıdan potansiyel bir tedavi stratejisi olabilir (78).

Hidroksi metil bütirik (HMB) asit ketojenik bir aminoasit olan lösinin metabolitidir ve lösin metabolizması yoluyla küçük bir kısmı endojen olarak üretilmektedir. HMB; lösinin kasta alfa-ketoizokaproat'a transaminasyonunu takiben, karaciğer sitozolü ve muhtemelen bazı diğer dokularda alfa-ketoizokaproat'ın oksidasyonu ile meydana gelmektedir (80). Aşırı katabolizma durumlarında (şiddetli stres veya travma gibi) hem lösin hem de

alfa-ketoizokaproat'ın HMB üretimi yoluyla nitrojen ve protein kaybını azalttığı ve bu durumun proteinlerin parçalanması üzerine inhibitör etkiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (81,82).

Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada HMB'nin koruyucu etkilerinde rol oynayan moleküler mekanizmalar incelenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, HMB'nin iskelet kası üzerindeki anti-katabolik etkilerinde p38/MAPK ve PI3K/Akt sinyal yollarının rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu mekanizmalara ek olarak, NF-kB aktivitesinin inhibisyonu, oksijen radikallerinin p38-bağımlı üretiminin önlenmesi, RNA-bağımlı protein kinaz aktivasyonu, kas hücre proliferasyon ve diferansiasyonun stimülasyonu, ubikuitin-proteazom bağımlı proteolizin inhibisyonu, kaspaz 3 ve 8'in inhibisyonu ve sarkolemmanın stabilizasyonu gibi çok sayıda diğer mekanizmaların da rolü olabileceği bildirilmiştir (83).

Yapılan pek çok hayvan kanser modellerinde hidroksi metil bütirik asit takviyesinin kilo kaybını önlediği, tümör büyümesini azalttığı ve sağ kalımı arttırdığını desteklemektedir. Aynı zamanda kanserin büyümesi sırasında inhibe olan protein sentezi üzerinde uyarıcı etkisinin olduğu düşünülmektedir.

Yakın zamanda May ve ark.nın yaptıkları çalışmada HMB, arginin ve glutamin içeren beslenme desteğinin kilo kaybeden ileri evre (IV) kanser hastalarında yağsız vücut kitlesi ve vücut ağırlığını arttırdığını gösterilmiştir (84).

Biz de çalışmamızda kaşektik yaşlı kanser hastalarında destek tedavisi olarak beta hidroksi bütirik asit içeren beslenme sıvısının istemsiz kilo kaybı, vücut kitle indeksi, yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesi ile biyokimyasal parametrelerden hemoglobin, albümin, total protein üzerine olan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

β -hidroksi- β -metilbutirat, uzun süredir anabolik bir ajan olarak kabul edilmektedir ve yaygın olarak spor tıbbında dirençli egzersiz yapanlarda yağsız vücut kitlesi ve kas gücünü artırmak için ve yaşlılıkta kullanılmaktadır. HMB ile elde edilen pozitif etkileri açıklamak için iki temel mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan ilki, kas protein yıkımının down regülasyonu, diğeri ise muhtemelen sarkolemmanın stabilizasyonuna bağlı olarak kas hasarındaki azalmadır. Bu ikinci olası mekanizma kolesterol sentez hipotezi ile açıklanmaktadır. Hücre içindeki HMB'nin çoğu, kolesterol biyosentezindeki

substratlardan biri olan hidroksi-metil-glutaril-koenzim-A (HMG-CoA)'ya dönüştürülür. Bu bağlamda, HMB'nin kas içindeki kullanılabilirliğindeki artış kolesterol üretimini artırır ve sarkolemmanın tamiri ve stabilizasyonuna imkan sağlar. HMG-CoA redüktaz aktivitesi ile elde edilen bir kolestrol derivesi olan mevalonik asitin artmış sentezi, koenzim Q10'in artışı ile sonuçlanabilir. Koenzim Q10'in eksikliğinin kas atrofisi patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bir başka çalışmada ise HMB'nin ATP-bağımlı ubikuitin-proteazom yolağının down-regülasyonu ile protein katabolizma oranlarını azaltarak kas zayıflığını önleyebileceği iddia edilmiştir (78).

Kaspazlar da katabolik durumlarda sıklıkla upregüle olur ve myonükleusların apoptozisi ile kas proteolizini indükler. HMB'nin katabolik durumlarda aktive kaspazların artışını zayıflattığı ve myonükleer apoptozisi azalttığı gösterilmiştir (85). Eley ve ark.nın yaptıkları çalışmada da iskelet kas hücreleri yüksek konsantrasyonlarda tümör nekroz faktör alfa ve anjiyotensin-II ile kültüre edilmiş, ve HMB ilavesi ile bu ajanların meydana getirdiği protein yıkımını apoptozu ve kaspaz aktivasyonunu azaltarak sağladığı gösterilmiştir (86).

Yakın zamanda elde edilen veriler, yıkım yolları dışında anabolik yolların da dahil olabileceğini ve HMB'nin kas protein anabolizmasını direkt olarak stimüle edebileceğini düşündürmektedir. Özellikle, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve miyostatinin kanser kaşeksi patogenezindeki potansiyel rolü son yıllarda özel bir ilgi kazanmıştır (87). HMB ile kültüre edilen myoblastlardaki kas insülin-benzeri büyüme faktörü-1 ekspresyonundaki artışın da protein sentezindeki artışa katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür. Genel olarak, HMB, protein yıkımını inhibe ederken, protein sentezini ise stimüle ediyor gibi görünmektedir (85).

Kanserde nutrisyonel desteklerle ilgili major endişe, özellikle anabolik etkileri olanlar kullanıldığında tümör beslenmesindeki teorik risktir. Ancak çalışmalardan elde edilen veriler HMB'nin tümör büyümesini azalttığını göstermektedir. Bu olumlu etkinin altında yatan mekanizmalar ise henüz açık değildir ve bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir (78).

Tümör taşıyan farelerde HMB takviyesinin kas ve vücut ağırlığı üzerindeki pozitif etkilerinin tümör büyümesindeki azalmaya sekonder olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak HMB'nin kontrollerde de kas ağırlığındaki

artışta açıkça gözlenen etkileri, antikaşektik etkilerin başlıca HMB'nin kas metabolizması üzerindeki direkt etkilerinden kaynaklandığını düşündürmektedir (78).

Kas kaybı katabolik durumların yanı sıra yaşlanma süreci boyunca da yaygın olarak görülür ve 30 yaş gibi çok genç yaşlarda bile başlayabilir. Kas kitlesinin yaklaşık olarak % 30'u, yaşamın 5. ve 8. dekadlarında kaybedilmektedir ve 70 yaşla beraber kas kaybı oranları her dekatta %15 kayıba kadar ulaşabilir. Yaşlılarda azalmış kas kitlesi, fiziksel fonksiyonda ve yaşam kalitesinde azalma ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Benzer bir ilişki, kasta tükenmenin yaygın olduğu kanser veya kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu (AİDS) gibi birçok klinik durumda da görülebilir. Fonksiyonellikte azalma ve artmış mortalite yanında bu hastalarda yağsız vücut kitlesinin düşük seviyeleri zayıf tedavi yanıtı ile de korelasyon göstermektedir. Bu nedenle, yaşlılarda ve bazı klinik durumlarda yağsız vücut kütlelerini korumak veya artırmaya yönelik müdahaleler gereklidir (85).

Yaşlılarda ve kaşeksi durumlarında kasların rejenerasyon kapasitesi bozulmaktadır, bu da kas protein katabolizmasına katkıda bulunur. Bundan dolayı yaşlı kanser hastalarda en önemli antikatabolik mekanizması olarak protein yıkımını engellemesi görülmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, HMB'nin kas rejeneratif kapasitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Kornasio ve ark. HMB'nin myojenik regülatör faktör D ve myojenini arttırarak kasın hem satellit hücre aktivasyonunu hem de rejeneratif kapasitesini arttırabileceğini öne sürmüşlerdir(88).Bu elde edilen bulgu HMB'nin, yaşlı hastalarda ve kaşektik durumlarda gözlenen satellit hücre sayısındaki düşüşü azaltabileceğine işaret etmektedir (85).

Flakoll ve arkadaşları, ortalama yaşları 76 olan 50 hastayı iki gruba randomize etmişler ve bir gruba plasebo (n=23), diğer gruba ise 12 hafta boyunca günlük (n=27) beslenme takviyesi uygulamışlar (2gr beta-hidroksi-beta-metil-bütirat, 5gr arjinin ve 1.5gr lösin). Sonuç olarak HMB içeren beslenme takviyesinin yaşlı kadınlarda 12 hafta sonunda fonksiyonellik, kuvvet, yağsız vücut kitlesi ve protein sentezinde olumlu değişiklikler sağladığını göstermişlerdir (89).

Yine Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HMB'nin sedanter

farelerde yaşla ilişkili olarak kas kitlesi ve myofibril boyutlarında meydana gelen olumsuz değişiklikleri azaltabileceği gösterilmiştir. Ayrıca HMB'nin adipoz doku (yağ kitlesi) üzerinde de katabolik etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (90).

Yaşlılıkta ve kronik hastalıklarda inflamasyonda artış da yaygındır ve bu durum ubiquitin-proteazom yolunu upregülasyonu aracılığı ile kas protein yıkımında artışa neden olabilir. Nunes ve arkadaşları, HMB'nin periferik kan mononükleer hücrelerinde concanavalin A ile oluşturulan inflamasyonu, inflamatuvar sitokin üretimini düşürerek (tümör nekroz faktör alfa ve interferon-gama gibi) belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (91). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde HMB ile kas protein yıkımında elde edilen azalmanın, HMB'nin inflamatuvar hücreler üzerindeki bazı etkilerine de bağlı olabileceğini düşündürmektedir (85).

Yaşlı kanser hastalarındaki, geriatric kaşeksi patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması etkili ve güvenli beslenme ölçümleri ile sonuçlanmaktadır. Yaşlılardaki kanser kaşeksisinde özellikle proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin, negatif düzenleyici sitokin düzeylerinde artış) rolünün daha iyi anlaşılması, bu popülasyona yönelik farmakolojik tedavi için yol gösterici olabilir. IL-6, TNF-a, IL-1, serotonin, PGE2 ve diğer sitokinlerin (örneğin, IL-10, IL-4, IL-15) yaşlanma, kronik hastalıklar ve tükenme sendromlarının patofizyolojisindeki potansiyel rolleri, yaşlılardaki kaşeksinin tedavisinde bu sitokinlerin sekresyonunun, disregülasyonunun ve tedavinin olumsuz etkilerinin baskılanması için ek araştırmalar yapılması açısından bir çağrı niteliğindedir.

Mevcut kanıtlara bakıldığında, HMB takviyesi güvenli gibi görünmekte ve hem hayvanlarda hem de insanlarda değişken dozlarda tüketildiğinde istenmeyen yan etkiler eşlik etmiyor gibi görünmektedir. Gallagher ve arkadaşları, dirençli egzersiz uygulanan erkeklerde, farklı dozlarda verilen 8 haftalık HMB takviyesinin karaciğer enzim fonksiyonu, lipid profili, böbrek fonksiyonu ya da bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkileri olmadığını göstermişlerdir (78). Bizim çalışmamızda da tedaviye bağlı belirgin bir yan etki görülmedi ve hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Çalışmamız sonucunda HMB içeren beslenme takviyesi alan hastalarımızın kilo kaybının ilerlemesinin durduğu ve vücut kitle indeksinin korunduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kısmende

artış gösterdiği bulunmuştur. Vücut ölçüm parametrelerinde artış gözlenmemesine rağmen hem yaşlılığın hem de kanser kaşeksisinin getirdiği ciddi katabolik durum birbiri üzerine eklendiğinde, kaşekside derinleşme olmaması, kilo, BMI ve yağsız vücut kitlesinin korunması da kanser kaşeksisinin durdurulması veya önlenmesi açısından oldukça yüz güldürücü sonuçlardır.

Çalışmamıza benzer şekilde bütün klinik çalışmaların da HMB takviyesinin etkinliğini net olarak gösteremediği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çelişkili sonuçların olası açıklaması, çalışmalara dahil edilen insanlar arasındaki çeşitlilik ve örneklem (çalışmaya alınan hasta sayısı, ve örnekleme sırasında bias yapılması) yetersizliği, çalışmaya yeterli uyum gösterilmemesi ve çalışmadan ayrılma oranının yüksek olmasıdır (78). Bizim de çalışmamızın kısıtlılıklarından biri farklı maligniteden ve farklı cinsten hastalar alındığından, hasta dağılımının homojen olmamasıdır.

Albumin, hemoglobin ve total bilirubin düzeylerinde 3. ayda gözlenen düşüşler ise kanserin devam eden katastrok etkilerine bağlanabilir. Tek başına nutrisyonel desteklerle biyokimyasal ve hematolojik parametrelerde düzelme elde edilmesi zaten gerçekçi bir hedef olarak görünmemektedir.

Sonuç olarak kanser hastalarında kaşeksi klinik pratikte oldukça önemli bir sorun teşkil etmektedir. Özellikle de yaşlı kanser hastalarında kaşeksinin erken tanınması ve erken dönemde tedavi edilmesi hastaların günlük yaşam, fonksiyonel durum ve mobilitelerini de korumaya yardımcı olabilir ve kanser tedavisine bağlı yan etkileri azaltabilir. Böylece hastanın hem tedaviye uyumunda artış hem de psikolojik durumunda da iyileşme elde etmek mümkün olabilir.

Geriatric hastalarda kanser kaşeksi patofizyolojisinin anlaşılması yeni tedavilere yol gösterici olacaktır.HMB'nin tek başına veya diğer ilaçlar ve/veya besinler ile kombinasyon halinde uygulanması, kanser kaşeksindeki yağsız vücut kitlesinin kaybının önlenmesinde etkili ve güvenli bir yolu temsil edebilir. Ancak etkinliğin belirlenmesi için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, hasta ve daha uzun süre takip edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Skipworth RJE, Stewart GD, Dejong CHC, Preston T, Fearon KCH. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clinical Nutrition* 2007;26(6) 667–76.
2. Tisdale MJ, Brennan RA, Fearon KC. Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. *Br J Cancer* 1987;56(1):39–43.
3. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69(4):491–7.
4. 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(6):1345–50.
5. Deans DAC, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KCH. Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: A marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2006;95(11):1568–75.
6. Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 1996;379(6567):739–42.
7. 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 Res* 1998;58(11):2359–65.
8. Bosutti A, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Guarnieri G, Biolo G. Regulation of muscle cathepsin B proteolytic activity in protein-depleted patients with chronic diseases. *Clin Nutr* 2002;21(5):373–8.
9. Khal J, Hine A V, Fearon KCH, Dejong CHC, Tisdale MJ. Increased expression of proteasome subunits in skeletal muscle of cancer patients with weight loss. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37(10):2196–206.
10. DeJong CH, Busquets S, Moses AG, et al. Systemic inflammation correlates with increased expression of skeletal muscle ubiquitin but not uncoupling proteins in cancer cachexia. *Oncol Rep* 2005;14(1):257–63.
11. Nixon DW, Lawson DH, Kutner M, et al. Hyperalimentation of the cancer patient with protein-calorie undernutrition. *Cancer Res* 1981;41(6):2038–45.
12. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5):489–95.
13. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6(1):61–4.
14. Erdoğan B, Çiçin İ, Kanser Hastasında Beslenme. *Klinik Gelişim* 2011;24(1) :25–9.
15. Argilés JM, López-Soriano FJ. The role of cytokines in cancer cachexia. *Med Res Rev* 1999;19(3):223–48.

16. Wigmore SJ, Fearon KCH, Sangster K, Maingay JP, Garden OJ, Ross JA. Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol* 2002;21(4):881–6.
17. Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP, Garden OJ, Ross JA. Effect of interleukin-2 on peripheral blood mononuclear cell cytokine production and the hepatic acute phase protein response. *Clin Immunol* 2002;104(2):174–82.
18. O’Riordain MG, Falconer JS, Maingay J, Fearon KC, Ross JA. Peripheral blood cells from weight-losing cancer patients control the hepatic acute phase response by a primarily interleukin-6 dependent mechanism. *Int J Oncol* 1999;15(4):823–7.
19. Busquets S, Figueras MT, Meijnsing S, et al. Interleukin-15 decreases proteolysis in skeletal muscle: a direct effect. *Int J Mol Med* 2005;16(3):471–6.
20. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *Clinics in Geriatric Medicine* 2011;27(3) 337–9.
21. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr* 2006;25(4):588–95.
22. Staal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Schols AM, Buurman WA, Wouters EF. Increased resting energy expenditure and weight loss are related to a systemic inflammatory response in lung cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2600–5.
23. 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(10):1479–86.
24. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–54.
25. 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(6):906–10.
26. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(3):223–6.
27. McMillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67(3):257–62.
28. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165–8.
29. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531–4.
30. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4(3):250–5.

31. Deans DAC, Tan BH, Wigmore SJ, et al. 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(1):63–9.
32. Deans C, Wigmore SJ. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8(3):265–9.
33. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B, Karasik A. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem* 1993;268(35):26055–8.
34. Strasser F, Palmer JL, Schover LR, et al. The impact of hypogonadism and autonomic dysfunction on fatigue, emotional function, and sexual desire in male with advanced cancer: A pilot study. *Cancer* 2006;107(12):2949–57.
35. Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: Review of efficacy and safety. *Drugs* 2004;64(7): 725–50.
36. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013;88(3): 625–36.
37. Burden ST, Stoppard E, Shaffer J, Makin A, Todd C. Can we use mid upper arm anthropometry to detect malnutrition in medical inpatients? A validation study. *J Hum Nutr Diet* 2005;18(4):287–94.
38. Prado CMM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2920–6.
39. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assuncao MC, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Support Care Cancer* 2010;19(2):187–92.
40. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415–21.
41. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980;69(4):491–7.
42. 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(4):503–9.
43. Paccagnella A, Morello M, Da Mosto MC, et al. Early nutritional intervention improves treatment tolerance and outcomes in head and neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy. *Support Care Cancer* 2010;18(7):837–45.
44. 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* 2002;22(6):3661–8.
45. Shayne M, Balducci L. Hematopoietic growth factors in older cancer patients. *Cancer Treatment and Research* 2011;157(3): 383–402.

46. Sullivan DH, Walls RC. Impact of nutritional status on morbidity in a population of geriatric rehabilitation patients. *J Am Geriatr Soc* 1994;42(5):471–7.
47. Ravasco P, Monteiro-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(8):659–68.
48. 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(7):1431–8.
49. McMurtry CT, Rosenthal A. Predictors of 2-year mortality among older male veterans on a geriatric rehabilitation unit. *J Am Geriatr Soc* 1995;43(10):1123–6.
50. Başaran GA. Kanser hastalarında beslenme. *Klinik Gelişim* 2004;17(2): 24-32.
51. Druyan ME, Compher C, Boullata JI, et al. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: Applying the GRADE System to Development of A.S.P.E.N. Clinical Guidelines. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2012;36(1):77–80.
52. Briggs M, Safaii S, Beall DL. Position of the American Dietetic Association, Society for Nutrition Education, and American School Food Service Association-Nutrition services: an essential component of comprehensive school health programs. *J Am Diet Assoc* 2003;103(4):505–14.
53. Unsal D, Menten B, Akmansu M, Uner A, Oguz M, Pak Y. Evaluation of nutritional status in cancer patients receiving radiotherapy: a prospective study. *Am J Clin Oncol* 2006;29(2):183–8.
54. Gudny Geirsdottir O, Thorsdottir I. Nutritional status of cancer patients in chemotherapy; dietary intake, nitrogen balance and screening. *Food Nutr Res* 2008;52(1):1-6.
55. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(2):90–9.
56. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia—pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48(5):574–94.
57. Neri B, Garosi VL, Intini C. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patient: a multicentric cooperative study. *Anticancer Drugs* 1997;8(5):459–65.
58. Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewnętrznej* 2008;118(11):636–44.
59. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004310.

60. Lai V, George J, Richey L, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008;30(1):67–74.
61. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O’Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *British journal of cancer* 1999;79(3):495-500.
62. 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(1):95–100.
63. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia-pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 2013;48(5):574–94.
64. Yorulmaz N, Kaşektik Kanser Hastalarında Oral Nutrisyonel Desteğin Hastaların Biyokimyasal Parametreleri, Performans Durumları Ve Yaşam Kaliteleri Üzerine Olan Etkileri (Uzmanlık Tezi). Bursa; Uludağ Üniversitesi; 2013
65. Peuckmann V, Fisch M, Bruera E. Potential novel uses of thalidomide: focus on palliative care. *Drugs* 2000;60(2):273–92.
66. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, O’Fallon JR, Krook JE, Ghosh C, et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2856–9.
67. Aversa Z, Bonetto A, Costelli P, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia. *Int J Oncol* 2011;38(3):713–20.
68. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4351–8.
69. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res* 2005;65(1):277–83.
70. Kovarik M, Muthny T, Sispera L, Holecek M. Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate treatment in different types of skeletal muscle of intact and septic rats. *J Physiol Biochem* 2010;66(4):311–9.
71. Tisdale MJ. Mechanism of lipid mobilization associated with cancer cachexia: Interaction between the polyunsaturated fatty acid, eicosapentaenoic acid, and inhibitory guanine nucleotide-regulatory protein. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 1993;48(1): 105–9.
72. Anti M, Marra G, Armelao F, et al. Effect of omega-3 fatty acids on rectal mucosal cell proliferation in subjects at risk for colon cancer. *Gastroenterology* 1992;103(3):883-91.
73. Rose DP, Connolly JM. Effects of dietary omega-3 fatty acids on human breast cancer growth and metastases in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(21):1743–7.
74. Aoyagi T, Terracina KP, Raza A, Matsubara H, Takabe K. Cancer cachexia, mechanism and treatment. *World J Gastrointest Oncol* 2015;7(4):17–29.

75. Tisdale MJ. Inhibition of lipolysis and muscle protein degradation by EPA in cancer cachexia. *Nutrition* 1996;12(1):31–3.
76. Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52(2):72–91.
77. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Fearon K. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients with a focus on refractory cachexia. Aachen, Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative 2010;15(1): 1–38.
78. Aversa Z, Bonetto A, Costelli P, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia. *Int J Oncol* 2011;38(3):713–20.
79. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res* 2005;65(1):277–83.
80. Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β -hydroxy β -methylbutyrate (HMB). *Journal of Nutritional Biochemistry* 1997;8(6):300–11.
81. Frexes-Steed M, Lacy DB, Collins J, Abumrad NN. Role of leucine and other amino acids in regulating protein metabolism in vivo. *Am J Physiol* 1992;262(6):925–35.
82. Nissen S, Sharp R, Ray M, et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol* 1996;81(5):2095-104.
83. Hasselgren P-O. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) and prevention of muscle wasting. *Metabolism* 2014;63(1):5–8.
84. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002;183(4):471–9.
85. Fitschen PJ, Wilson GJ, Wilson JM, Wilund KR. Efficacy of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition* 2013;29(1):29–36.
86. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of muscle protein degradation induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(6):1417–26.
87. Costelli P, Muscaritoli M, Bonetto A, et al. Muscle myostatin signalling is enhanced in experimental cancer cachexia. *Eur J Clin Invest* 2008;38(7):531–8.
88. Kornasio R, Riederer I, Butler-Browne G, Mouly V, Uni Z, Halevy O. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* 2009;1793(5):755–63.
89. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004;20(5):445–51.
90. Wilson JM, Grant SC, Lee S-R, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate blunts negative age-related changes in body composition,

- functionality and myofiber dimensions in rats. *J Int Soc Sports Nutr* 2012;9(1):18.
91. Nunes EA, Lomax AR, Noakes PS, Miles EA, Fernandes LC, Calder PC. β -Hydroxy- β -methylbutyrate modifies human peripheral blood mononuclear cell proliferation and cytokine production in vitro. *Nutrition* 2011;27(1):92–9.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin sonuna geldiğim Őu g¼nlerde, buralara kadar gelmemde emeği ge¼en tez danıŐmanım Prof. Dr. Özkan Kanat baŐta olmak üzere Onkoloji Bilim Dalı Őđretim ¼yelerine ve ¼alıŐanlarına yardımları ve katkılarından dolayı teŐekk¼r ederim,

Ayrıca, anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Rıdvan Ali ve t¼m İ¼ Hastalıkları Anabilim Dalı Őđretim ¼yelerine ve ¼alıŐanlarına, uzmanlık eğitimim boyunca pek ¼ok Őeyi paylaŐtıđım ve birlikte ¼alıŐtıđım t¼m asistan arkadaşlarıma bana katkılarından dolayı teŐekk¼r¼ bir bor¼ bilirim.

Son olarak da benim buralara gelmemde en b¼y¼k emeği vermiŐ olan, destekleriyle her zaman yanımda olan anneme, babama ve ablama sonsuz teŐekk¼r ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Bulgaristan'da doğdum. İlkokulu ve ortaokulu Gemlik Gazi İlköğretim okulunda okudum. Liseyi Edirne Anadolu Lisesi'nde okudum. 2002 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2008'de mezun oldum ve mecburi hizmet yükümlüsü olarak Ağrı'ya atandım. 2010 yılı Aralık ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimini almaya hak kazanarak uzmanlık eğitimime başladım.