

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTESTİNAL BARIYER VE FONKSİYON YETMEZLİĞİNİN KANSER  
KAŞEKSİSİNDEKİ ROLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. ZEYNEP ERTÜRK**

**2018**

**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTESTİNAL BARIYER VE FONKSİYON YETMEZLİĞİNİN KANSER  
KAŞEKSİSİNDEKİ ROLÜ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. ZEYNEP ERTÜRK**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. CEMİL BİLİR**

**2018**

**TEZ ONAYI**

‘İntestinal Bariyer ve Fonksiyon Yetmezliğinin Kanser Kaşeksisindeki Rolü’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 22/08/2016 tarih ve 16214662/050.01.04/23 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.



**BEYAN**

Bu çalışma SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu'ndan 22/08/2016 tarih ve 16214662/050.01.04/23 sayılı oturumda görüülen tez teklifi kararı ile onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 24/05/2018

**ZEYNEP ERTÜRK**

İmza

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanması, gerçekleşmesi ve tezimin her aşamasında yardım ve katkılarını esirgemeyen sayın hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Cemil Bilir'e,

Klinik tecrübe ve bilgi birikimiyle bizlere yol gösteren, her konuda destek ve yardımlarıyla yanımızda olan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mustafa İhsan Uslan'a,

Asistanlığımın başladığı andan itibaren hem hekimlik mesleğine hem de hayata bakış açısıyla örnek olan, bilgi ve deneyimlerini özveriyle paylaşıırken hoşgörü ve sabrını da esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Ali Tamer'e,

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Hakan Cinemre, Doç. Dr. Savaş Sipahi, Doç. Dr. Ahmet Tarık Eminler, Doç. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu, Doç. Dr. Hamad Dheir, Doç. Dr. Meltem Baykara ve tüm değerli hocalarıma,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime olan değerli katkılarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hüseyin Gündüz'e, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oğuz Karabay'a, Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Yasemin Gündüz'e, Tezimin oluşturulmasında bana yardımcı olan biyokimya bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Behice Cinemre' ye,

Kliniğimizin değerli tüm uzman hekimlerine ve desteğini her zaman hissettiğim Uz. Dr. Emine Ülkü Akçay'a, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz tüm hemşire ve personeline,

Asistanlık dönemim boyunca her konuda destek ve yardımlarıyla yanımda olan, çalışma azmi, hayata ve mesleğe bakış açısından çok şey öğrendiğim Dr.Hasan Ergenç'e,

Hayatları boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgileri ve destekleriyle beni bugünlere getiren sevgili anneme, babama, varlığından güç aldığım kardeşime ve teyzem Hediye Çavdaroğlu'na sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla  
**Dr. ZEYNEP ERTÜRK**

## ÖZET

### GİRİŞ VE AMAÇ:

Kanser günümüzde 2. en sık ölüm sebebi olup son dönem kanser hastalarında ölümlerin en az %50'si kansere bağlı kaşeksiye sekonderdir. Kaşeksi doğal bir süreç mi yoksa bir komplikasyon mu halen net aydınlatılamamış olup hastalarımızın yaşam kalitesini son derece bozmakta ve yaşam sürelerini ciddi oranda kısaltmaktadır. Klinik pratiğimizde kanser hastalarında kemoterapi süresince bilinmeyen bir zamanda kilo kaybının başladığı ve birçok hastada da bu kaybın durdurulamaz olduğunu görüyoruz. Bu sebeple bazalde kilo kaybını tahmin edecek belirteçlere kuvvetle ihtiyaç duymaktayız. İnce bağırsaklar bir insanın beslenmesini düzenleyen en önemli organımızdır. Gerek kanserin kendisi gerekse kemoterapiler ince bağırsaklar üzerine olumsuz etkileri olmaktadır, bu bağlamda kemoterapiye başlayacağımız hastalara bazalde ince bağırsak fonksiyonlarını ölçerek kilo kaybını öngörmede prediktif bir faktör olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Onkoloji servisine kanser tanısıyla dosya açılıp takip edilen 64 hasta çalışmaya dahil edildi. Kanser kemoterapisine başlamadan önce her hastamızdan rutin kan örneklerini alarak -80C° de sakladık. Çalışılan parametreler arasında serum albumin, protein, TRAF-6 düzeylerine, serüloplazmin, transferrin, serum sitrülün düzeyine ve yüksek sensitif (hs)-CRP düzeyine baktık.

**BULGULAR:** Çalışmamıza dahil edilme kriterlerimize uyan 64 hastanın 48'i (%75) kadın, 16'sı (%25) erkek hasta iken, 21 kişilik kontrol grubunun ise 7'si (%33) erkek, 14'ü (%67) kadın idi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $60\pm 17$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $46\pm 16$  idi. Çalışma süresince hastalardan 28 kişi (%56) hayatta iken, 36 kişi (%44) exitus oldu. Hastalar kemoterapi sonrası kilolarına göre takip edildiğinde kemoterapi sonrası kilo kaybı olan hastaların bazal serum sitrülün düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Sitrülün düzeyi ile kilo değişimi arasında negatif bir korelasyon saptandı. Cox regresyon analizinde çalışma parametrelerimizden hs-CRP ve serum sitrülün düzeyleri ile genel sağkalım arasındaki ilişki anlamlı olarak bulundu (p değeri sırası ile 0.02 ve 0.008).

**SONUÇ:** Çalışmamızın primer sonucunu karşıladığını, literatürde ilk kez bazal intestinal fonksiyon ölçümü ile kanser hastalarında kilo kaybı arasında bir ilişkinin olduğunu ortaya koymuş olduk. Her ne kadar bazı eksiklikler olsa da bu sonuçlar sonraki prospektif dizaynlara fikir vererek, kanser hastalarında kaşeksinin hangi dönemde net olarak başladığını prediktive edecek bir marker olarak sitrülünün kullanılabilceği ve belki de tedavi yanıtında sitrülünün bir başarı ölçütü olarak kullanılabilceği fikrini bize vermiştir

**ANAHTAR KELİMELER:** Kanser kaşeksisisi, ince bağırsak fonksiyonları, sitrulin, serüloplasmin, transferrin.



## ABSTRACT

**INTRODUCTION AND PURPOSE:** Cancer is the second most common cause of death in our present time; and at least 50% of the recent deaths in cancer patients are secondary to cachexia due to cancer. It has not been enlightened yet whether cachexia is a natural process or a complication; and severe decrease the quality of life of our patients and shorten their lifespan at. In clinical practice, we see that weight loss starts at an uncertain time during chemotherapy in cancer patients, and this loss cannot be stopped in many patients. For this reason, we strongly need predictive markers that will predict the basal weight loss. Small intestines are the most important organ that regulated the nutrition of a person. Both the cancer itself and the chemotherapies leave negative effects on small intestines. In this respect, we aimed to investigate whether measuring small intestine functions at basal level might be a predictive factor in foreseeing weight loss in patients for whom we planned chemotherapy.

**MATERIAL AND METHOD:** Sixty-four patients who were diagnosed with cancer and who were followed up in the oncology service were included in the study. Before we started cancer chemotherapy, we stored the blood samples that were taken in routine examinations of our patients at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Among the parameters we investigated, we checked the serum albumin, protein, TRAF-6 levels, ceruloplasmin, transferrin, serum citrulline level and high sensitive hs-CRP level.

**FINDINGS:** Forty-eight of the 64 patients (74%) who met the inclusion criteria for our study were female patients; 16 were male patients (25%); and 7 patients (33%) of the control group consisting of 21 patients were male, and 14 (67%) were female patients. The mean age of the patients was  $60.17 \pm 17.19$ , and the mean age of the control group was  $46.68 \pm 16.96$ . During the course of the study, 28 patients (56%) survived and, 36 patients (44%) died. When the patients were followed-up according to their weights after the chemotherapy, a statistically significant relation was detected between the basal serum citrulline levels in the patients who had weight loss after chemotherapy. A negative correlation was detected between the citrulline level and weight change. In Cox regression analysis, we determined that the relation between hs-CRP and serum citrulline levels, which were among our working parameters, and general survival was significant (p value 0.02 and 0.008, respectively).



**RESULT:** When the primary result of the present study of ours was considered, we showed, for the first time in the literature that there is a relation between the basal intestinal function measurement and the weight loss in cancer patients. Although there are several missing points, these results will inspire future prospective designs; and the results have given us the idea that citrulline may be used as a marker to predict the onset of cachexia in cancer patients in a clear manner; and perhaps citrulline may be used as a measurement of success of the response to treatment.

**KEYWORDS:** Cancer cachexia, small intestine functions, citrulline, ceruloplasmin, transferrin.



**KISALTMALAR**

<b>ALP</b>	: Alkalen Fosfataz
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>AgRP</b>	: Agouti-Related Protein
<b>ActRIIb</b>	: Aktivin 2 Reseptör Blokörü
<b>AUC</b>	: Eğri altındaki alanı
<b>BEİ</b>	: Bioelektriksel İmpedans
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BKİ</b>	: Beden Kitle İndeksi
<b>CACS</b>	: Kanser Anoreksi Kaşeksi Sendromu
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>CNTF</b>	: Silyer Nörotrofik Faktör
<b>DEXA</b>	: Vücut Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
<b>EAH</b>	: Eğitim Araştırma Hastanesi
<b>ELISA</b>	: Enzim-Bağlantılı Immuno Sorbent ölçüm
<b>EPA</b>	: Eikosapentaneoik Asit
<b>ESPEN</b>	: Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği
<b>GALP</b>	: Galaninin G Proteini
<b>GDF</b>	: Büyüme Farklılaştırma Faktörü
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>hs-CRP</b>	: Yüksek duyarlı CRP
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>İHEİ</b>	: İstirahat Hali Enerji İhtiyacı
<b>JAK/STAT</b>	: Janus Kinaz/Sinyal Transkripsiyon İleti ve Aktivatörü
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrogenaz
<b>LHA</b>	: Lateral Hipotalamik Alan
<b>LMF</b>	: Yağ Dokusu mobiliz Edici Faktör
<b>MRI</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>NPY</b>	: Nöropeptid Y

<b>OA</b>	: Oreksin A
<b>OB</b>	: Oreksin B
<b>Ob</b>	: Obezite
<b>OS</b>	: Genel Sağkalım
<b>OX</b>	: Oreksin
<b>PIF</b>	: Proteolizis İndükleyici Faktör
<b>POMC/CART</b>	: Pro-opiomelanokortin/kokain-amfetamin-regüle transkript
<b>POMC</b>	: Propiomelanokortin
<b>PPO</b>	: Prepro-Oreksinin
<b>REE</b>	: İstirahat Halindeki Gerekli Olan Enerji
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SD</b>	: Standart Sapma
<b>SB</b>	: Sağlık Bakanlığı
<b>TAK</b>	: Transforming Growth Factor b-activated Kinase
<b>TGF</b>	: Tümör Büyüme Faktörü
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>TPB</b>	: Total Parenteral Beslenme
<b>TRAF</b>	: TNF Reseptör İlişkili Faktör
<b>TWEAK</b>	: TNF-Benzeri Zayıf Apoptoz İnhibitörü
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>YVK</b>	: Yağsız Vücut Kütlesi
<b>ZAG</b>	: Çinko-a2-Glikoprotein

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xii
GRAFİKLER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ:.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anoreksi ve Kaşeksi.....	3
2.2. Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu.....	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etiyoloji.....	4
2.5. Patogenez.....	5
2.6. Anoreksinin Sebepleri ve Nöropeptidlerin Rollerini.....	6
2.7. TNF alfa.....	8
2.8. IL-6.....	9
2.9. Tümör Spesifik Faktörler.....	9
2.10. Myostatin ve Aktivin.....	10
2.11. Leptin ve NPY.....	10
2.12. Oreksin.....	11
2.13. Galanin.....	12
2.14. CRP.....	12
2.15. Albumin.....	13
2.16. Sitrülin.....	14
2.17. TWEAK ve TRAF.....	15
2.18. Hepsidin.....	16
2.19. Seruloplazmin.....	16
2.20. Klinik Özellikler.....	16
2.21. Tanı.....	17

2.22.	Tedavi .....	19
2.23.	Metabolik Tedaviler.....	20
2.24.	Kanser Tedavisi Sırasında Beslenme.....	21
2.25.	Prognoz .....	23
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1.	Araştırmanın Etik Yönü .....	24
3.2.	İstatistiksel Analiz .....	24
3.3.	Çalışma Grubu.....	24
3.4.	Biyokimyasal Ölçümler:.....	26
3.5.	Kilo ve Biyoimpedans Ölçümü .....	26
4.	BULGULAR.....	27
5.	TARTIŞMA.....	35
6.	KAYNAKLAR .....	41

## TABLolar

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1</b> :Kanser tipine göre kilo kaybı sıklığı.....	4
<b>Tablo 2</b> :Protein, karbonhidrat ve lipit metabolizmaları üzerine sitokinlerin etkileri .....	7
<b>Tablo 3</b> :Kilo kaybı miktarı ile hafta cinsinden sağkalım süreleri .....	23
<b>Tablo 4</b> :Hasta grubunun ortalama laboratuvar genel değerleri.....	29
<b>Tablo 5</b> :Sağlıklı grubun ortalama laboratuvar genel değerleri.....	30
<b>Tablo 6</b> :Erken evre tanıli hastaların çalışma parametreleri.....	30
<b>Tablo 7</b> :Lokal ileri evre tanıli hastaların çalışma parametreleri .....	31
<b>Tablo 8</b> :Metastatik evre tanıli hastaların çalışma parametreleri .....	31
<b>Tablo 9</b> :Kontrol grubu değerleri .....	31
<b>Tablo 10</b> :GİS kanser tanıli hastaların çalışma parametreleri .....	32
<b>Tablo 11</b> :Non GİS kanser tanıli hastaların çalışma parametreleri .....	32
<b>Tablo 12</b> :Parametrelerin birbirleriyle korelasyonu .....	33

## ŞEKİLLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1</b> :Kaşeksi patogenezinde rol oynayan belirteçler .....	8
<b>Şekil 2</b> :Sitrülin kimyasal formülü.....	14
<b>Şekil 3</b> :Sitrülin metabolizması.....	15
<b>Şekil 4</b> :Kanser kaşeksi klinik safhaları ve tanı kriterleri .....	18

## GRAFİKLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Grafik 1</b> :Hastaların cinsiyete göre dağılımı .....	27
<b>Grafik 2</b> :Tanılarına göre hasta dağılımları.....	27
<b>Grafik 3</b> :Yaşam ve ölüm oranları .....	28
<b>Grafik 4</b> :Hastaların evrelere göre dağılımı .....	28
<b>Grafik 5</b> :Hastaların kemoterapi süresince kilo değişimleri .....	29
<b>Grafik 6</b> :Kilo kaybı olanların ve olmayanların sağ kalım grafiği.....	34

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Kanser günümüzde 2. en sık ölüm sebebi olup, son dönem kanser hastalarında ölümün en az %50 sebebi kansere bağlı kaşeksidir. Kaşeksi “kakos hexis”, kelime anlamı olarak “kötü durum” anlamına gelen ve yunan terminolojisinden köken alan, açlık veya hastalığa bağlı kilo kaybı anlamında bir kelimedir. Kanserin önemli yan etkilerinden biri olan kaşeksi sadece basit bir açlık veya malnütrisyon durumu olmayıp, genellikle birden fazla metabolik bozukluğun sonucu olarak meydana gelen kompleks bir durumdur (20). Kaşeksi ilerleyici fonksiyonel bozukluğa yol açan, iskelet kas kütle kaybı (yağ kütle kaybı ile veya olmaksızın) ile karakterize, çok faktörlü bir sendrom olarak tanımlanan ve standart beslenme desteğiyle tam anlamıyla geriye döndürülemeyen bir durumdur (98). Kanser ile beraber görülen kaşeksi, enflamasyonun da eşlik ettiği bir dizi katabolizan reaksiyonlar sonucunda, kas ve yağ dokusunda azalma ile meydana gelen multiorgan tutulumlu metabolik bir sendrom olarak tanımlanabilir (5-6). Uzun süreli açlık, metabolizmada artış, doku kaybı, metabolik anormallikler ve hormonal değişimlerin, kansere sekonder gelişen kaşeksinin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle enflamasyonda artış, besin alımında azalma ve periferde kas ve yağ dokularında yıkımın kaşeksi gelişiminde ön planda rol oynadığına inanılmaktadır (32). Ancak kaşeksi doğal bir süreç mi yoksa bir komplikasyon mu halen net aydınlatılamamış olup hastalarımızın yaşam kalitesini son derece bozmakta ve yaşam sürelerini ciddi oranda kısaltmaktadır. Kanser hastalarında görülme sıklığı %15-40 olup ileri evre vakalarda bu oran %80 seviyelerine çıkarak ciddi mortalite ve morbiditeye neden olur (9). Bu hastalarda prognoz oldukça kötü olup kanser hastasında hangi evrede olursa olsun erken kilo kaybı mortalitede %30’a kadar artış yapar. Kilo kaybının miktarı zayıflamayla birlikte, tedavi sürecindeki aksaklıklardan dolayı da mortalitede artışa yol açar. Klinik pratiğimizde kanser hastalarında kemoterapi süresince bilinmeyen bir zamanda kilo kaybının başladığı ve birçok hastada da bu kaybın durdurulamaz olduğunu görüyoruz. Bu sebeple bazalde kilo kaybını tahmin edecek belirteçlere kuvvetle ihtiyaç duymaktayız. İncebarsaklar bir insanın beslenmesini düzenleyen en önemli organımızdır. Vücudumuzdaki ince bağırsakların yüzey alanı 0.5m<sup>2</sup> (5mt uzunluk x 10cm çevresi) iken epitelyumun

fonksiyonel alanını hesapladığımızda ise bu oran 250 m<sup>2</sup> 'e ulaşmaktadır (113). Bu 500 katlık artışın açıklaması villus yapısı ile ilişkilidir. Villuslar, enterositler ile kaplı olup emilim fonksiyonunun yerine getirilmesinde esas elemanlardır. Villusun bazalinden apikaline kadar olgunlaşması yaklaşık 3 gün sürmektedir (114). Enterositler arasındaki sıkı bağlantılar, fonksiyonel ilişkiler ile parasellüler permeabilite oluşmakta ve su, solüt yapılar, küçük moleküller, yemek antijenleri ve mikroorganizmalar arasında emilim açısından bir denge oluşmaktadır (115). İnce bağırsağın bu fonksiyon bütünlüğü için enterositlerin yapısal bütünlüğü, parasellüler permeabilite, azalmış mukozal immünite ve mukus yapısının tam olması gereklidir. Gerek kanserin kendisinin gerekse kemoterapilerin ince bağırsaklar üzerine olumsuz etkileri olmaktadır, bu bağlamda kemoterapiye başlayacağımız hastaların, bazalde ince bağırsak fonksiyonlarını ölçerek kilo kaybının tahmin edilip edilemeyeceğini bulmayı amaçladık. Bu amaçlarda katabolizma göstergesi olarak saklanan serumlardan serum albumin, protein, TRAF-6 düzeylerine, intesital malabsorbsiyonunda ekarte edilmesi amacı ile serum serüloplazmin ve transferrin düzeylerine, ince bağırsak fonksiyon rezervinin göstergesi olarak ta serum sitrulin düzeyine ve son olarak olası enflamasyon durumunda ekarte edilmesi için serum hs-CRP düzeyine baktık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Anoreksi ve Kaşeksi

#### Tanım

Anoreksi, kilo kaybı ve yorgunluk kanser kaşeksisinin belirgin özelliklerindedir. Anoreksi sıklıkla yeme isteğinde azalma olarak tanımlanır. Ayrıca kanser hastalarında kronik hastalıkla ilişkili iştahsızlık olarak tanımlanır ve kilo kaybıyla birliktelik gösterir. İştahsızlık ve kilo kaybına sıklıkla erken doyma hissi ve tat alma bozuklukları eşlik eder (1). İştahın azalması, kilo kaybı, metabolik bozukluklar ve inflamatuvar bir durumdan oluşan sendrom ise kanser kaşeksisini veya kanser anoreksi-kaşeksi sendromu olarak adlandırılır (2).

Kaşeksi, Grek kökenli bir kelime olup "kakos (kötü)" ve "hexis (vaziyet)"ten türetilmiştir (3). Günümüzde ise literatürde açlık veya hastalığa bağlı ciddi kilo kaybı anlamında da kullanılmaktadır. Hipermetabolik bir durum olarak tanımlanan kaşeksi; kanser, kronik hastalıklar ve enfeksiyon gibi birçok hastalığın seyrinde görülebilir. Ayrıca yaşlılığa bağlı tek başına da ortaya çıkabilen bir durumdur.

Oral alımda azalma, enerji tüketiminde artma, iskelet kısı ve yağ dokusunda aşırı kayıpla da sonuçlanan kompleks metabolik olayları içerir (4).

Kanser hastalarının büyük çoğunluğunda kilo kaybı ve iştahsızlık görülür. Bu belirtilere ilave olarak sistemik inflamatuvar yolların aktivasyonu ve metabolik bozukluklarla seyreden sendrom kanser anoreksi-kaşeksi sendromu (CACS) olarak adlandırılır (5,6). Bu sendrom sıklıkla ölüm ile sonuçlanan bir durumdur.

### 2.2. Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu

CACS hiperkatabolik reaksiyonlar ile seyreden kronik inflamatuvar bir süreçtir (7). En belirgin özelliği kilo kaybıdır (8,9). CACS seyri sırasında çok geniş klinik bulgular bir arada görünür. İştahta azalma, kilo kaybı, metabolizma hızında artış, kas ve yağ dokusunda azalma gibi birçok semptom ve bulgu bu sendromun seyri sırasında gözlenebilir. Kanser hastalarının %15-40'da görülür. Özellikle ileri evre kanser hastalarında %80 oranlarında görülme sıklığı ile beraber mortalitenin önemli nedenlerindedir.

### 2.3. Epidemiyoloji

Kanser hastalarında görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Tüm kanser hastalarının %20'sinde direkt mortalite nedenidir. Terminal dönemdeki hastaların %70'inde görülmekte ve hasta ölümlerinin %5-23'ünden sorumlu olmaktadır. Ağırlık kaybı tümör cinsi yerleşimine göre değişmektedir (%30-80). Özellikle iştah kaybı ve tümör hücreleri tarafından salınan bir takım mediyatörlerin kilo kaybının nedenleri arasında ilk sıralarda olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle tümörün histopatolojisi çok önemlidir.

Ağırlık kaybı ve kaşeksi, pankreas ve mide kanseri (%83-85), baş-boyun kanseri (%70) akciğer, prostat ve kolon kanseri (%54-60) hastalarında sık görülmektedir (Tablo 1) (10,11,12). Aynı zamanda kilo kaybının ciddiyeti tümörün evresi, histolojik yapısı ve agresifliği ile koreleasyon göstermekte; uygulanan kanser tedavileri, yaş ve emosyonel faktörlerden de etkilenmektedir (10,11).

**Tablo 1** : Kanser tipine göre kilo kaybı sıklığı

<i>Kanser Tipi</i>	<i>Kilo Kaybı Sıklığı (%)</i>
<i>Pankreas</i>	83
<i>Mide</i>	83
<i>Özefagus</i>	79
<i>Baş ve Boyun</i>	72
<i>Kolorektal</i>	55-60
<i>Akciğer</i>	50-66
<i>Prostat</i>	56
<i>Meme</i>	10-35
<i>Genel Kanser Populasyonu</i>	63

### 2.4. Etiyoloji

Kaşeksi, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları, enfeksiyonlar, romatoid artrit gibi birçok kronik hastalıklar sonucu meydana gelebileceği gibi kanser hastalarında da gelişebilmektedir (13). Kanser kaşeksi sendromunun nedeni multifaktöriyel olup nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Kanser kaşeksi sendromu, primer ve sekonder kaşeksi olarak iki gruba ayrılabilir (14,15).

Primer kaşeksi, tümör kaynaklı metabolik değişikliklerle ortaya çıkar. Kanserin ürettiği maddeler normal doku yapılanmasını hasara uğratar. Tümör kaynaklı proteoliz tetikleyici faktör (proteolysis inducing factor; PIF) protein katabolizmasını artırarak kas kitlesi yıkımına, lipid mobilize edici faktör (lipid mobilizing factor; LMF) adipoz dokuda lipolizi artırarak yağ kitlesi kaybına neden olur (16,17). Tümör tarafından üretilen maddeler katabolizmayı hızlandırır ve anabolizmayı yavaşlatarak doku kaybına yol açar. Sekonder kaşeksi ise kanser dışı ama kansere bağlı gelişen malnütrisyon sonucunda oluşur. Bu mekanizma özellikle besin alımında azalma ve beslenme bozuklukları ile ilişkili olarak meydana gelir. Bulantı, kusma, ağız ülserlerinde görülen lokalize ağrı, kemoterapinin yol açtığı tat ve koku bozuklukları, ishal ve konstipasyon, bitkinlik ve tümöral kitleye bağlı mekanik obstrüksiyonlar sekonder kaşeksiye yol açan nedenler arasında sıralanabilir.

## 2.5. Patogenez

Kanser hastalarında görülen anoreksi ve kaşeksi'nin etyopatogenezinde birçok faktörün rol oynadığı düşünölmektedir (18). Kanser hücrelerinden salınan birtakım mediyatörlerin katabolizmayı arttırmak suretiyle kaşekside rol oynadığını gösteren çalışmalar vardır (19). Patofizyolojide özellikle tümöre bağlı iştah kaybı, besin öğesi ve enerji alımındaki azalma ile çeşitli humoral proinflatuar sitokin ve tümör kaynaklı kaşektik faktörlerin salınımına bağlı olarak enerji ve protein metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin rol oynadığına inanılmaktadır. (20,21,22,23).

Özellikle katabolizmanın anabolizmadan fazla olması, hormonal ve metabolik değişikliklerin bu yıkım sürecini hızlandırmak suretiyle kaşekside rol oynadığı gösterilmiştir.

Artan karbonhidrat, lipid, protein metabolizması ve negatif enerji dengesi kaşeksiye yol açmaktadır. Karbonhidrat metabolizması sonucu artan glikoliz ve glikoneogenez sonucu glukoz üretimi artar. Ayrıca insülin salınımında bozulma ve insülin direncinin artması sonucu glukozun dokularda kullanımı azalır (20,21,23). Kaşektik hastalarda lipid metabolizması enerji ihtiyacını karşılamak için artmıştır (21). Gliserol ve yağ asiti dönüşümü, lipoliz ve glukoz tarafından inhibe edilemeyen lipid oksidasyonu artar. Lipogenesis ve lipoprotein lipaz aktivitesi azalır, plazma serbest yağ asiti ve lipid

seviyesinde artma meydana gelir. Normal şartlarda kas dokusundaki denge, proteinlerin yıkımı ve sentezi ile sağlanır. Kanser hastasında ise visseral protein kütlesi stabil kalır ve karaciğer boyutlarında artış gözlenirken, kas kütlesinde progresif bir azalma meydana gelir. Protein metabolizmasında ise; kas proteinlerinin yıkımı başta olmak üzere tüm vücut proteinlerinin yıkımı artar. Ayrıca glukojenik amino asitlerin kullanımı ve glukoneogenezde artarken, kas protein sentezinde azalma meydana gelir (20,21,23). Hepatik protein sentezinde belirgin artma meydana gelirken, alanin, glukoneogenez ve akut faz proteinlerinin sentezi için karaciğere gönderilir (21). Kas dokusundaki katabolizmadan sorumlu 3 ana proteolitik yol vardır. Bu yolların birincisi; ekstrasellüler proteinlerin proteolizisini ve hücre yüzey reseptörlerinin yıkımını sağlayan “lizozomal sistem”dir. İkincisi; doku hasarı, nekrozu ve otolizde rol alan “sitozolik kalsiyum sistemi”dir. Üçüncüsü ise “ATP ubikuitin” sistemidir. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki kanser kaşeksisinde özellikle ubikuitin bağımlı proteolizis en önemli role sahiptir (24,25). Kanser kaşeksisinde lipolizde artış sonucu yağ dokusunda azalma meydana gelir. Ayrıca tümörün büyümesi sonucu enerji gereksiniminde artma ve ATP sentezinde azalmada kaşeksiye katkı sağlamaktadır (24).

## **2.6. Anoreksinin Sebepleri ve Nöropeptidlerin Rollerini**

Kanser kaşeksisinin etyopatogenezinde özellikle iki önemli yol üzerinde durulmaktadır; birincisi gıda alımında azalma iken, ikincisi ise metabolizmanın katabolizma lehine kaymasıdır (26). Arkuat nükleusun özelleşmiş nöronları normal şartlarda hipotalamusta yer alır ve gıda alımını dengelemekle görevlidir (27). Arkuat nükleusa, adipoz doku, sindirim organları ve metabolik durumlarla ilgili bilgiler gelir. Bu bilgiler değerlendirilir ve böylece gıda alımı dengelenir. Leptin, peptit YY ve kolesistokinin, enerji alımını inhibe ederken, insülin ve ghrelin enerji alımını aktive eder. Normal şartlarda enerji eksikliği durumunda anoreksijenik POMC/CART (pro-opiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated transcript) nöronları inhibe olur, profajik NPY/AgRP (nöropeptit Y/ agouti-related protein) aktive olarak yeme isteği oluşturur. İşte gıda alımının kontrol edildiği santral sinir sisteminde meydana gelen fonksiyon bozukluğu sonucunda anoreksi meydana gelir. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, IL6 ve TNF $\alpha$  arkuat nükleustaki nörokimyasal dengeyi bozar. Sitokinlerin karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerine çok farklı etkileri vardır

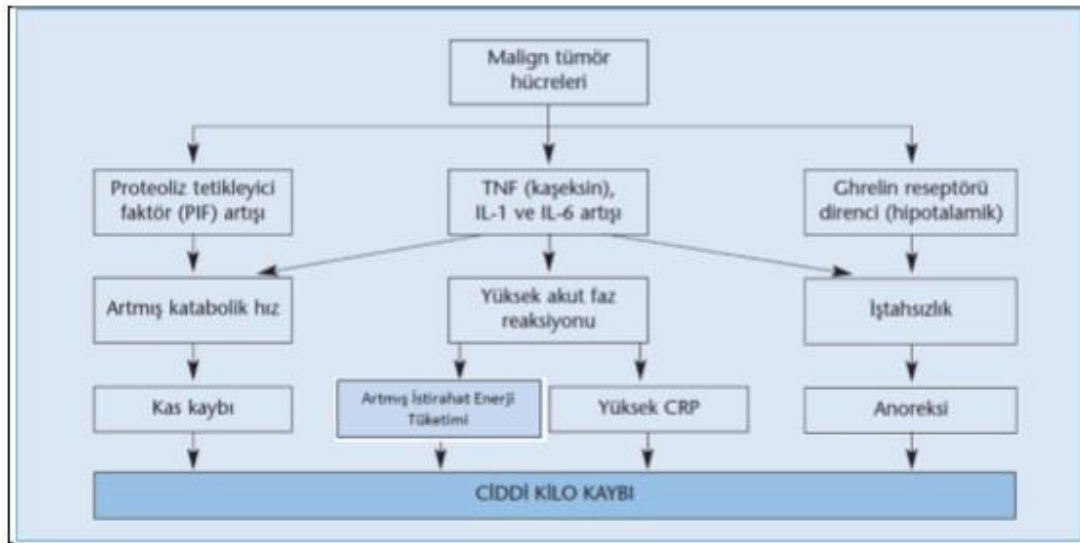
(Tablo 2). Sitokinler POMC/ CART nöronları aktive ederek doyumluk hissi oluşturur, NPY/AgRP nöronları inhibe ederek iştahı baskılar. Sitokinlerin etkisiyle periferden gelen bilgilere direnç oluşarak enerji eksikliğine rağmen iştah baskılanır (28) Son yapılan araştırmalar göstermiştir ki; periferden gelen uyarılara hipotalamusun cevap vermedeki eksikliğini kanser hastalarında ki anoreksiye yol açtığını ortaya koymuştur.

**Tablo 2** :Protein, karbonhidrat ve lipit metabolizmaları üzerine sitokinlerin etkileri

Sitokin	Protein Metabolizması	Karbonhidrat Metabolizması	Lipit Metabolizması
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Kas proteolizisinde artış Protein oksidasyonunda artış Hepatik protein sentezinde artış	Glikogenolizde artı Glikojen sentezinde azalma Glikoneogenezde artış Glikoz klirensinde artış Laktat üzetiminde artış	Lipogenezde azalma
<b>IL-1</b>	Hepatik protein sentezinde artış	Glikoneogenezde artış Glikoz klirensinde artış	Lipolizde artış Lipoprotein lipaz sentezinde azalma Yağ sentezinde artış
<b>IL-6</b>	Hepatik protein sentezinde artış		Lipolizde artış Yağ asidi sentezinde artış
<b>INF-gama</b>			Lipogenezde azalma Lipolizde artış Lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma

Kanser sıklıkla yiyeceklerin tat ve kokusunun algılanmasını da etkileyerek besin alımını azaltmaktadır. İmmün sistem tarafından salgılanan bazı mediatörlerin kanser hastalarında özellikle iştah üzerine olumsuz etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. Bu mediatörler arasında TNF- $\alpha$ , IL1, IL6 ve NPY sayılabilir (29). Bu sitokinler kan beyin bariyerini geçerek özellikle hipotalamustaki reseptörleri ile etkileşerek gıda alımını etkilemektedirler.

Kanser kaşeksisinde rol alan mediatörler vücut tarafından veya tümörün kendisi tarafından üretilebilir. TNF alfa, IL1, IL6, silyer nörotrofik faktör (CNTF) ve interferon gama (INF-gama) en çok üzerinde durulan mediyatörlerdir (30,31). Bu moleküllerin çoğu deneysel olarak hala araştırılmaktadır. Kaşeksi patogenezinde rol oynayan belirtiler Şekil 1’de özetlenmiştir (32).



**Şekil 1** :Kaşeksi patogenezinde rol oynayan belirteçler

Kanser hastalarında kaşeksi gelişiminde bazı genetik mutasyonlarında etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle IL1, IL6 ve IL10 genlerinde meydana gelen tek nükleer polimorfizmin, bu sitokinlerin düzeylerinde artış yaparak pankreas ve mide kanserli vakalarda kaşeksiye yol açabileceği gösterilmiştir (33).

## 2.7. TNF alfa

TNF alfa kanser kaşeksisinden sorumlu tutulan en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Kaşeksi gelişiminin en önemli nedeni ise kronik inflamasyondur. TNF- $\alpha$ 'nın çeşitli biyolojik etkileri vardır ve bunlardan çoğu kaşeksiye doğrudan ya da dolaylı olarak etki edebilir. TNF- $\alpha$  karaciğerden sentezlenen albümin düzeyinin azalmasına ve beyindeki iştah merkezini etkileyerek iştahın azalmasına neden olur (34). TNF- $\alpha$  endotel hücrelerinin iskelet yapısının yeniden düzenlenmesine, albümin ve su geçirgenliğine, yüzey prokoagülan aktivitenin ve IL-1 salınımının artmasına neden olur (35).

TNF- $\alpha$  oluşturan tümör hücrelerinin iskelet kası hücrelerine implantasyonunun kaşeksiye, beyine implantasyonunun ise belirgin iştahsızlığa neden olduğu görülmüştür (36).

TNF alfanın kanser kaşeksisindeki rolü henüz çok net olarak bilinmemektedir. TNF alfanın kanser kaşeksisindeki rolü hayvan deneylerinde ortaya konmuş olup insanlarda

bu rol halen tam aydınlatılamamıştır (37). Yapılan çalışmalarda ayrıca anti TNF antikörlerinin kanser kaşeksisinde faydalı olduğuna dair net bir sonuç elde edilememiştir (38).

## 2.8. IL-6

Kanser kaşeksisinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Özellikle bazı kanser türlerinde yüksek miktarda salınarak kaşeksi patofizyolojisinde rol oynadığını ortaya koyan çalışmalar vardır. IL 6 düzeylerindeki artışın kanser hastalarında kilo kaybı ile ilişkisinin diğer sitokinlere oranla daha yüksek düzeylerde olduğu ve mortalite ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (39,40). IL 6; yağ dokusu, iskelet kası, barsak ve karaciğer dokusunu etkileyerek kaşeksiye yol açar. İskelet kasının kronik IL 6 maruziyeti, proteozomların ve otofajinin aktive olmasına ve proteinlerin yıkımına yol açtığını gösteren çalışmalar vardır (39). IL6 gp130 reseptörlerine etki eder. Bunu membrana bağlı reseptörler aracılığı ile gerçekleştirir. Bu reseptörler aracılığı ile JAK/STAT yolağı nükleustaki STAT proteinlerini aktive eder. IL 6 blokajının kaşeksiye ilerlemeyi durdurduğunu gösteren bazı fare deneyleri ortaya konmuştur. IL 6 aktivitesini hedef alan ilaçların kaşeksi semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. (41)

Akciğer kanserli hastaların bir kısmının tedavisinde kullanılan antikörlerin anoreksi, yorgunluk ve anemide düzelme sağladığı gösterilmiştir (42).

## 2.9. Tümör Spesifik Faktörler

Çinko-a2-Glikoprotein (ZAG); MHC Sınıf 1 ailesine ait 41-43 kDa bir glikoprotein olup yağ doku mobilize edici faktör (LMF) olarak bilinir (43,44).

ZAG çok çeşitli epitelyum hücrelerinde ve vücut sıvılarında bulunur (45). ZAG'ın adenilat siklaz yolu ile beta 3 adrenerjik reseptörleri uyararak lipolize yol açtığı bilinmektedir (46). ZAG'ın kanser kaşeksis ve obezite ile ilişkili olduğunu ortaya koyan fare deneyleri vardır (47).

Obeziteye bağlı gelişen metabolik hastalıklarda özellikle glukoz, kreatinin ve ürik asit metabolizması yolu ile obezitenin patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (48).

## 2.10. Myostatin ve Aktivin

Büyüme Farklılaştırma Faktörü 8 (GDF-8), aynı zamanda miyostatin olarak da bilinir ve gelişmekte olan ve erişkin iskelet kasında özellikle ifade edilen TGF-beta süper ailesinin bir üyesidir. Myostatin, vücudumuzda kasların çoğalmasını durduracak sinyalleri veren bir hormondur. Bu nedenle, miyostatini inhibe ettiğinizde veya bloke ettiğinizde kasların büyüdüğü ve güçlendiğini gösteren fare deneyleri vardır (49). Sıklıkla iskelet kas hücrelerinde sentezlenir ve aktivin tip 2 reseptörleri aracılığıyla transkripsiyon faktörlerini uyarır. Myostatinin aşırı ekspresyonu kaslarda atrofi yapmaktadır (49,50). Aktivinde enflamatuar sitokinler tarafından salgılanan TGF beta üyesi bir polipeptittir. İskelet kaslarında TNF alfa/TAK-1 yolağının aktive ederek kas hipertrofisine yol açar(51). Bazı kanser hastalarında artmış Aktivin A düzeylerinin kanser metastazları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (52). Myostatin ve aktivinin sentezinde ActRIIb (aktivin 2 reseptör blokörü) yolağı önemli rol oynar. Bu yolağın farmakolojik blokajının kanser kaşeksisini engelleyip hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (53).

## 2.11. Leptin ve NPY

Leptin, yakın zamanda keşfedilen ve halen araştırılmakta olan, metabolizmayı ve tüm vücut sistemlerini düzenleyici bir hormondur. Leptin kelimesi Yunanca ince, zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiştir. Leptin hormonu, Zhang ve ekibi tarafından 1994 yılında keşfedildikten sonra üzerinde geniş incelemeler yapılmış ve obezite geninin 167 aminoasitli hormonal protein ürünü olduğu bulunmuştur. Hormon aşırı gıda alan ve az enerji tüketen obez farelerde genetik defekt olarak tanımlanmış, gene “ob” ve mutasyonlu obez farelere “ob/ob” denilmiştir. İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır.

Leptin hormon salınımı vücut kitlesinin düzenlenmesinde rolü olan obezite (ob) geni tarafından kontrol edilir (55), diğer büyüme faktörleri ve sitokinler gibi solübl (çözünür) leptin reseptörü, leptin bağlayan proteinler ve serbest leptin insan serumunda mevcuttur (56)



Leptin esas olarak beyaz yağ dokusundan salgılanmasına rağmen kahverengi yağ dokusu, plenta, iskelet kası, mide, meme epitelinde ve beyin dokusu tarafından da salgılanmaktadır (57). Leptinin sistemik etkisini göstermesine yardımcı olan en kritik organ hipotalamustur. Leptin hipotalamusu etkileyerek iştahın azalmasını ve enerji tüketimini artırır (57). Leptin hormonu peptid yapısında bir hormon olup hipotalamusta nöropeptid sentezini baskılayarak yiyecek alımı ve enerji sarfiyatını düzenlemektedir (57). Artan çalışmalar sonucu hem hayvanlarda hem de insanlarda vücut ağırlığı ve yiyecek alımı düzenlenmesinde çok önemli bir hormon olan leptinin önemini vurgulamaktadır (58). Leptin reseptörünün aktivasyonunun ve transkripsiyon faktörlerinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden genler henüz tam olarak bilinmemektedir. Leptin bir obez gen ürünü olup muhtemelen hipotalamik bir hormon olan nöropeptid Y'yi baskılamak suretiyle besin alımını inhibe eder, enerji harcanmasını stimüle eder ve vücut ağırlığını azaltır. NPY 36 aa'e sahip, pankreatik polipeptid ailesinde yer alan bir polipeptittir. NPY hipotalamus, hipokampus ve kortekste yüksek konsantrasyonda bulunur. Farelerde görülen şişmanlığın bir mutasyon sonucu leptin fonksiyonunda oluşan eksiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir. NPY infüzyonunun ise hayvanlarda şişmanlığa neden olduğu gösterilmiştir. Leptinin eksik olduğu farelerde ise NPY ve NPY mRNA konsantrasyonları yüksek saptanmıştır. Özellikle leptin takviyesi ile NPY konsantrasyonları da azalmaktadır. Sonuç olarak NPY'nin leptin hormonunun etkisi için kritik bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (58). Yapılan hayvan deneylerinde leptin tedavisi ile beraber vücut ağırlığının düştüğü ve vücut yağ yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir (59). Leptinin ayrıca immün sistem, kemik oluşumu, fertilitate ve angiogenez üzerinde de etkili olduğu ortaya konulmuştur (60). Hayvan deneylerinde kanser kaşeksisi olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre leptin düzeyleri daha düşük oranda saptanmıştır (61-62).

## 2.12. Oreksin

Oreksin-A ve oreksin-B, 130 amino asitli prekürsör prepro-oreksinin proteolizi sonucu oluşan iki peptiddir. İştahı artırması nedeniyle eski Yunanca'da "iştah" anlamına gelen oreksin adı verilmiştir (63). Hipokretin olarakta bilinirler (64). Klasik beslenme merkezi olarak bilinen lateral hipotalamik alanda (LHA) yoğun olarak bulunan orek-

sinler, son yıllarda sıçan hipotalamusunda tanımlanmış iki peptiddir. Oreksinlerin şimdiye kadar iki reseptörü, OX1 ve OX2, tanımlanmıştır. Oreksin-A, OX1 ve OX2 reseptörlerine eşit etkinlikte, oreksin-B ise OX2 reseptörüne ise yaklaşık 10 kat daha selektiftir. Oreksin-A (OA) ve oreksin-B (OB), prepro-oreksinin (PPO) proteolitik yıkımı sonucu oluşurlar; OA ve OB % 46 oranında homologtur (65). Oreksin-A ve oreksin-B hipotalamusta ve santral sinir sisteminin diğer bölgelerinde, adrenal bezde ve ince barsakta gösterilmiştir. OX1 reseptörü esas olarak hipotalamus, locus coeruleus ve omurilikte tanımlanmıştır. OX2 reseptörü ise hipotalamus, korteks, omurilik ve bazı beyin nükleuslarında gösterilmiştir.

Beslenme fizyolojisinde etkin rollerinin olduğu gösterilen oreksinler de anti-obeziter ilaç hedeflerinden biridir. Oreksinlerin katılımlarının olduğu diğer işlevlerin bilinmesi, şişmanlık tedavisinde kullanılmaya aday olan oreksin antagonistlerinin yan tesir profillerinin öngörülebilmesi açısından önem taşımaktadır.

### **2.13. Galanin**

30 amino asitli bir peptid olup domuz ince barsağından izole edilmiştir. Daha sonra çeşitli türlerin beyin ve periferel dokularında bulunduğu gösterilmiştir. Galaninin doymuş sıçanlarda santral yolla uygulanmasının besin alınımını artırdığı, antagonistlerle santral galanin seviyesinin azaltılmasının ise besin alınmasını azalttığı gösterilmiştir (66). Oreksijenik etkisi NPY'den daha düşük olup leptin tarafından düzenlenir (67). Galaninin G proteini ile eşleşen üç farklı reseptörü (GALP-1, GALP-2, GALP-3) tanımlanmıştır (68), ancak bunlardan hangisinin besin alınmasına aracılık ettiği bilinmemektedir (66). Kaşektik kanser hastalarında galanin düzeyleri ise henüz bilinmemektedir.

### **2.14. CRP**

CRP ilk defa 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından pnömonili hastalarda tanımlanmıştır. Streptococcus Pneumoniae'nin C-polisakkaridine bağlanıp presipite ettiği saptandığı için bu isim verilmiştir (69). Karaciğerden sentez edilen kan plazmasında bulunan pentamerik bir protein CRP akut faz reaktanı gibi davrandığı tespit edilen ilk

proteindir. CRP üretimi proinflatuar sitokinlerden TNF, IL-1, IL-6 tarafından düzenlenir. Bu sitokinlerin dolaşımdaki ürünleri, hepatositlerde CRP sentezini artırmaktadır (70). Tümör gelişimi, kontrolsüz çoğalması ve nekrozu, dokuda enflamasyona neden olur. Bu durumun CRP düzeyini artırabilmesi nedeniyle kanser prognozunu belirlemede CRP sıkça kullanılan bir parametredir. Yüksek serum CRP düzeyinin prostat, akciğer, gastrointestinal ve over kanserlerinden kaynaklanan bazı malign tümörlerde kötü prognoz indikatörü olduğu birçok çalışmaya dayalı verilerde göstermiştir (71) (72). CRP nin kaşektik kanserli hastalarda kaşektik olmayanlara kıyasla daha çok yükselmeye meyilli olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. (73). Kanser kaşeksisi durumunda serum CRP düzeylerinin diğer serum belirteçlerine oranla daha çok korelasyon gösterdiği saptanmıştır (74).

### **2.15. Albumin**

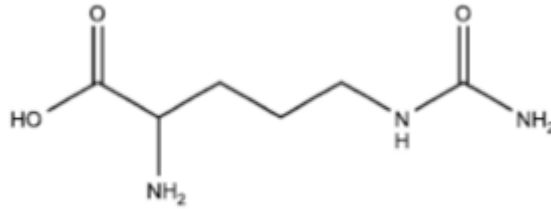
Yapılan çalışmalar serumdaki en yüksek antioksidan kapasiteyi oluşturan plazma proteini olan albüminin, serum albümin düzeyi ile mortalite riski arasında ters orantı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda sağlıklı ve hasta bireylerde serum albümin konsantrasyonunda her 2.5 g/dL azalmanın, ölüm olasılığı oranını %24 den %56 ya çıkardığını göstermiştir (75). Normal serum albümin konsantrasyonu 3.5-5 g/dL olmakla birlikte sentez, katabolizma ve transkapiller kayıba bağlı olarak bu düzey değişmektedir. Sağlıklı bir erişkinde total karaciğer protein sentezinin %10'u olan albüminin sentezi günde 10-15 gr olmak üzere hepatositlerin polizomlarında yapılır. Yarılanma süresi ortalama 14.8 gündür (76). İnsan serum albümini, antioksidan, enzimatik aktivite, molekül taşıyıcı özelliği olan çok fonksiyonlu, negatif yüklü non glikolize bir plazma proteindir. Sentezlenen albüminin yaklaşık %30-40'ı plazmada kalmakla birlikte, plazma ve interstisyel bölge arasında denge vardır. Hiperalbuminemi nadir olmakla birlikte, kanser, karaciğer hastalıkları veya sepsis gibi bazı patolojik olaylarda uzun sürede hipoalbuminemi meydana gelebilir (77,78,79). Başlıca negatif akut faz reaktanı olan albüminin serum düzeyinin düşmesi, maligniteler de dahil olmak üzere birçok hastalıkta kötü prognoz göstergesidir (80). Albümin, fizyolojik olarak, plazma kolloid ozmotik basıncın sağlanmasından sorumlu olup, mikrovasküler bütünlüğü ve inflamatuar cevabı etkiler. Albümin, plazma kolloid onkotik basıncının % 75'ini oluşturur. Albümin homeostasisi, bütün dokularda görülen dengeli bir katabolizma ile sağlanır.

Albuminin %40-60'ı kas, böbrek ve karaciğer de parçalanır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber albuminin oksidatif strese karşı etkin bir antioksidan olduğu kabul edilmektedir (81). Ayrıca albumin molekül bütünlüğünün, antioksidan aktivite bakımından son derece önemli olduğu bilinmektedir (82,83).

Serum albumin seviyesi, kaşeksi tanısında önemli bir ölçüt olarak halihazırda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar kaşeksinin varlığını belirleyebilen en iyi cut of değerine sahip markerlar arasında albumini göstermektedir (84)

### 2.16. Sitrülin

Sitrülin (Cit, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) (Şekil 2) Latince karşılığı Citrillus vulgaris olup adını bol miktarda bulunduğu karpuzdan alır. Oda ısısında ve basıncında renksiz solid bir maddedir. Sitrülin, asimetrik karbonlu, 2 enantiyomerli bir  $\alpha$ -aminoasit olup erime sıcaklığı 222°C'dir. Molar kütlesi 175 g/mol'dür. Sitrülin ölçümünde birçok yöntem kullanılmasına rağmen en sık kullanılan yöntem "otomatik ion-exchange chromatography" yöntemidir. Plazma sitrülin yarı ömrü 3-4 saat (85,86,87) olup normal serum seviyesi 16-46 nmol/mL'dir.

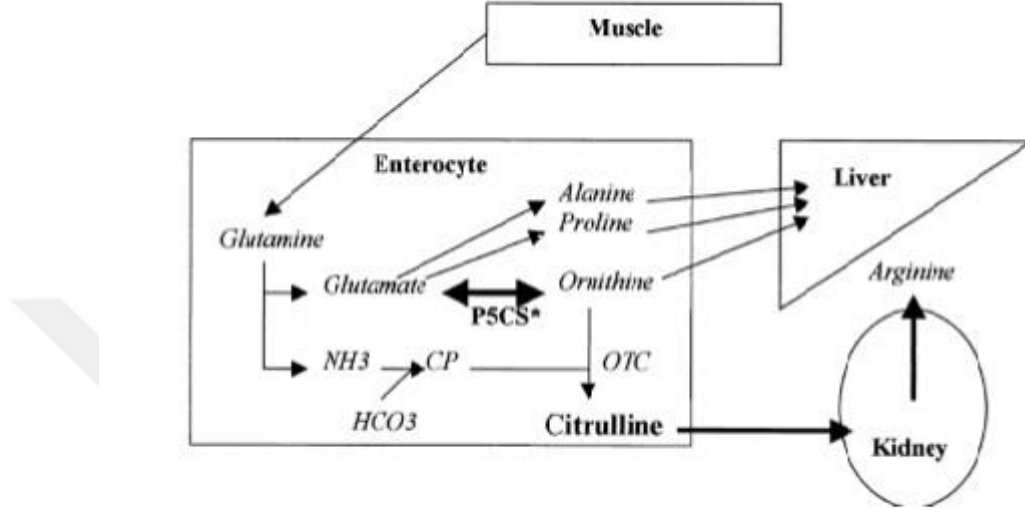


**Şekil 2** :Sitrülin kimyasal formülü (88).

İnsan vücudunda ince bağırsak mukoza hücrelerinden ve karaciğerden sentezlenir. Serum sitrülin seviyesi karaciğerde sentezlenen miktarından etkilemez (85,89).

Sitrülin temel olarak enterosit içerisinde glutaminden sentezlenir, portal dolaşım üzerinden sistemik dolaşıma geçer. Sitrülin, böbreklerden idrar yoluyla atılır veya arginine dönüştürülür (Şekil 3). Bağırsağın kronik hastalıklarında ve kronik böbrek yetmezliği durumlarında serum seviyesi değişiklik gösterir (88,89).

Üre siklusunda argininin döngüsünde önemli bir yer teşkil eden sitrülün aynı zamanda keratinizasyon ilişkili proteinler ve myelin gibi proteinlerin yapısına katılır. Bu proteinlerin metabolizmalarındaki bozukluklar multiple skleroz romatoid artrit ve sedef gibi bazı hastalıklara neden olur (88,87).



\*PSCS:prolin-5-karboxilat sentetaz, CP: karbamil fosfat, OTC:ornitin transkarbamilaz.

Şekil 3 :Sitrülün metabolizması (85)

Serum sitrülün seviyesi sadece ince bağırsaktan sentezlenen sitrülün miktarına bağlı olduğu için doğrudan enterosit kütesini gösterir. Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı gelişen bağırsak toksisitesinde, ince bağırsak transplantasyonu sonrası gelişen akut rejeksiyonda ve yoğun bakım hastalarında intestinal yetmezlik sonucu enterosit kaybına sekonder olarak serum sitrülün seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (85,89,86,87).

## 2.17. TWEAK ve TRAF

TWEAK (TNF-Benzeri Zayıf Apoptoz İnhibitörü) TNF ailesinin bir üyesi olup multifonksiyonel bir proteindir (90). Hem serbest formu hem de membrana bağlı kısmı aktif olup 249 aminoasitten oluşan bir proteindir. Fibroblast büyüme faktörü -14'e bağlanarak görev yapar. TWEAK hücre yaşamı, angienez, migrasyon, proliferasyon ve apoptoziste rol almaktadır (90). TNF reseptör ilişkili faktör (TRAF) proteini pro-inflamatuar sitokinlerin sentezi ile yakın ilişkili bir proteindir (91). Son yapılan fare

deneylerinde özellikle TRAF 6 düşüklüğü, kanser kaşeksisi gelişimini engellediği gösterilmiş olup yeni bir tedavi hedefi olarak göze çarpmıştır (92).

### **2.18. Hepsidin**

Karaciğerden sentezlenen ve dolaşımında bulunup idrarla atılan bir peptid hormonu olan hepsidin demir metabolizmasında önemli rol oynar. Hepsidin geni 19. kromozomda HAMP geni olarak kodlanır. HAMP geni mutasyonu sonucu hepsidin eksikliği olduğunda da ağır demir birikimi gelişir. Hepsidin demirin kullanımı ve depolanmasını koordine ederek demirin plazmaya çıkımını engeller. Akut veya kronik hastalıklarda enflamasyona sekonder olarak ferritin seviyeleri azalır. Buna neden olan faktörlerden en önemlisi de akut faz proteini olarak artan hepsidindir. Ayrıca hepsidin seviyelerindeki artışın da anemiye yol açmak suretiyle kaşeksiye gidişi hızlandırdığı üzerinde durulmaktadır. Özellikle kanser hastalarında da hepsidin düzeylerinin kaşeksizde erken dönemde bir biomarker olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

### **2.19. Seruloplazmin**

Karaciğerde önce aposeruloplazmin olarak sentezlenir ve plazmaya salınır. İnsan plazmasında bakırın başlıca taşıyıcısı olup özellikle sağlıklı erişkinlerde dolaşımdaki total bakırın %90-95'i seruloplazmine bağlı olarak bulunur. Seruloplazmin başlıca karaciğerde sentezlenip özellikle inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda ılımlı yanıt gösteren bir akut faz proteinidir. Yapısının %7-8'lik karbonhidrat içeriğini salisilik asit oluşturur (93). Ayrıca antioksidan özelliğe sahiptir (94). Bu özelliğinden ötürü özellikle son yıllarda kanser kaşeksisinin göstergesi olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.

### **2.20. Klinik Özellikler**

Besin alımında azalma ve ilerleyici doku kaybının neden olduğu kanser kaşeksisi azalmış nutrisyon, progresif doku kaybı ve her 2 durumun tetiklediği kilo kaybı ile karakterizedir. Kaşeksi ile beraber vücutta birçok değişiklik gözlenir. Özellikle kanser kaşeksisinde yağsız vücut kütlelerinde (YVK) azalma meydana gelir. Özellikle ileri evre solid tümörlerde hem yağ hem de YVK' de azalma meydana gelir. İskelet kas kütlelerindeki dramatik azalma kanser kaşeksili hastalarda çok daha belirgindir (95).

Bu hastalarda istirahat halindeki enerji tüketiminde farklılıklar gözlenir. Özellikle kanser hastalarında istirahat hali enerji ihtiyacı (İHEİ) değişiklik gösterebilir. Sarkomlar, akciğer kanseri ve hematolojik malignitelerde bu ihtiyacın arttığını gösteren çalışmalar vardır.

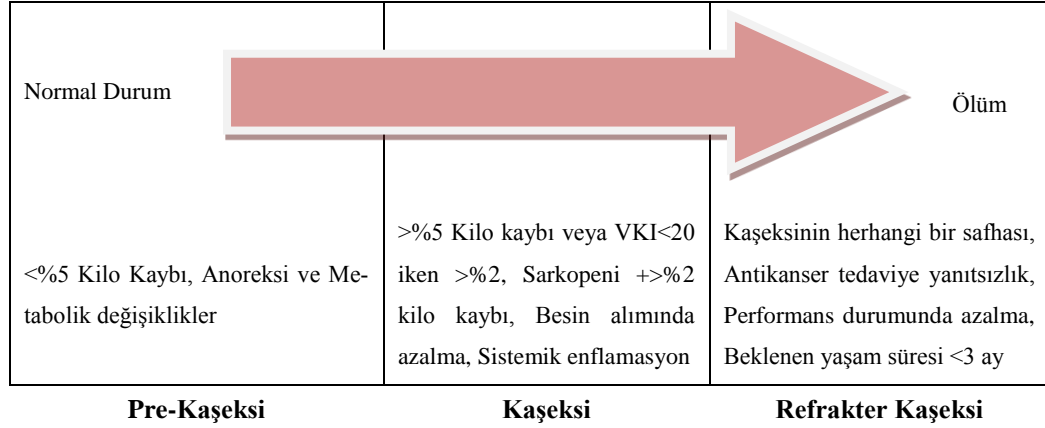
Kanser kaşeksisinde anoreksi ve zayıf oral alım sık görülür. Özellikle günlük diyetle azalma veya intestinal emilimde azalma kaşeksiye gidişi hızlandırır. Bu hasta grubunda günlük kalori alımı 300kcal/gün olarak tespit edilmiştir. Kemoterapiye bağlı tat ve koku duyusundaki değişikliklerde oral alımdaki azalmaya neden olabilir (95). Kemoterapi veya radyoterapiye sekonder meydana gelen anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, karında distansiyon gibi semptomların da oral alımı etkileyerek kaşeksiye yol açabileceği bilinmektedir (96).

Kanser hastalarında bir takım metabolik değişiklikler meydana gelir. Özellikle insülin metabolizmasında bazı değişiklikler meydana gelir (97). Bu hastalarda protein katabolizmasındaki artışta hastalarda iskelet kaslarından aminoasit salınımını artırır ve negatif nitrojen dengesine yol açarak kaşeksi gelişimini hızlandırır. Plazma aminoasit düzeylerinin artması ile de insülin direnci artar (95).

### **2.21. Tanı**

Kanser kaşeksisini, progresif fonksiyonel bozukluğa yol açan ve standart nütrisyonel destekle tam anlamıyla geri döndürülemeyen ilerleyici bir iskelet kas kitle kaybı (yağ kitle kaybı olsun ya da olmasın) ile karakterize multifaktöriyel bir durum olarak tanımlanmıştır. Patofizyolojisinin, azalmış besin alımı ve anormal metabolizmanın değişen kombinasyonu ile yürütülen negatif bir protein ve enerji dengesi ile karakterize olduğu ifade edilmiştir. Kanser hastalarında kaşeksi tanımı için ise 2011'de "Lancet Onkoloji" de yayınlanan konsensus raporunda aşağıdaki kriterler benimsenmiştir (98). Kanser kaşeksisinde tanı için bazı kriterler belirlenmiştir. Burada kilo kaybı, beden kitle indeksi (BKİ) ve kas kitlesi kaybı göz önüne alınmıştır. Bu kriterler benimsenerek pre-kaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi tanımları literatürde yer bulmuştur (Şekil 4).

**Şekil 4 :Kanser kaşeksi klinik safhaları ve tanı kriterleri**



Tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- Yetersiz beslenme olmaksızın son altı ayda > %5 kilo kaybı veya
- BKİ < 20 kg/m<sup>2</sup> ve > %2 kilo kaybı olması veya
- Kas kitlesi kaybı ile uyumlu ekstremite iskelet kas indeksi (erkeklerde < 7.26 kg/m<sup>2</sup>; kadınlarda < 5.45 kg/m<sup>2</sup>) ve > %2 kilo kaybı olması.

Kanser kaşeksi takibinde birçok parametre kullanılmaktadır. Serum albumin, fibrinogen ve hematokrit düzeyleri kullanılan parametrelerden bazılarıdır. Kısa yarı ömürlü proteinlerin ölçümü (transferin, transtiretrin), idrar kreatinin düzeylerine bakmakta sınırlı klinik bilgi vermektedir. Serum CRP düzeyleri kanser kaşeksisinde diğer serum belirteçlerine oranla daha korele bulunmuştur (99). Bioelektriksel impedans (BEİ) cihazı ve vücut dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçümleri vücut kas ve yağ dokusu hakkında fikir verir. Kaşektik hastada hem kas kütlesi hem de yağ dokusunda azalma gözlenir (99).

İskelet kasındaki azalmayı değerlendirmek için referans değerleri (cinsiyetlere göre) tanımlamak ve vücut kompozisyon ölçümlerini standardize etmek gerekir. Genellikle kabul edilen kural mutlak muskularitenin 5. persentilin altında olmasıdır. Bu aşağıdaki şekilde değerlendirilir:

- Orta üst kol kas alanı antropometriyle (erkek <32 cm<sup>2</sup>; kadın <18 cm<sup>2</sup>),
- Dual enerji X-ray absorptiometriyle belirlenen ekstremite iskelet kas indeksi (erkek <7.26 kg/m<sup>2</sup>; kadın < 5.45 kg/m<sup>2</sup>),



- Bilgisayarlı tomografiyle belirlenen lumbal iskelet kas indeksi (erkek <55 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>; kadın <39 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>),
- Biyoelektrik impedans ile hesaplanan yağ dokusu dışı tüm BKİ'ler (erkek<14.6 kg/m<sup>2</sup>; kadın <11.4 kg/m<sup>2</sup>).

Sıvı retansiyonu, obezite varlığı veya büyük tümör kitlesi gibi durumlarda genellikle direkt kas kitlesi ölçümü önerilir (100).

Kanser kaşeksisi uluslararası konsensusa göre ilerleyici bir durum olarak nitelendirilmiştir. Klinik olarak belirlenen üç evresi vardır: prekaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi. Prekaşeksi evrede erken klinik ve metabolik işaretler vardır (örn. anoreksi ve bozulmuş glukoz toleransı). Bu evrede istemsiz kilo kaybının ( $\leq$  %5) önüne geçilebilir. Kanser tipi ve evresi, sistemik inflamasyon varlığı, azalmış besin alımı ve antitümör tedaviye yanıtızsızlık gibi faktörler kaşeksinin ilerlemesini hızlandırır. Kaşeksi evresi ise son altı ayda stabil vücut kitlesinin %5'inden daha fazlasını kaybeden veya BKİ 20 kg/m<sup>2</sup>'den az olan ve devam eden kilo kaybı %2'den fazla olan hastalardır. Özellikle gıda alımında azalmaya ve sistemik inflamasyona sık rastlanır. Refrakter kaşeksi evresinde ise ileri evre kanserin bir sonucu olarak veya antikanser tedaviye yanıtızsız hızlı ilerleyen hastalık varlığıyla klinik olarak dirençli olan kaşeksi ortaya çıkar. Bu evre katabolizmayı hızlandıran maddelerin varlığı ön planda rol oynar. Refrakter kaşeksi, düşük performans durumu ve üç aydan daha az yaşam beklentisiyle karakterizedir. Beslenme desteği fayda sağlayabilir ve ayrıca bazı ilaçlarla müdahaleler sonucu semptom kontrolü sağlanabilir.

## 2.22. Tedavi

Kaşeksi, kanser hastalarında tedaviye yanıt ve prognozla ilişkili olduğu için en erken safhada kaşeksiye yönelik farmakolojik tedavi ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Bu tedavinin amacı hastanın ideal kilosunu korumak için yeterli kalorisinin ve besin ihtiyacının karşılanmasıdır. Tümöre yönelik tedavilerin amacı tümör kitlesini küçültüp, tümörün lokal ve humoral etkilerini azaltarak kaşeksi gelişim sürecini yavaşlatmaktır. Bu nedenle öncelikli amaç hastalığın kontrol altına alınmaya çalışılması olmalıdır. Hastalık kontrol altına alınamıyorsa kaşeksinin düzeltilmesi çok zorlaşır. Gıda alımını azaltan bulantı-kusma, kabızlık, depresyon, ağrı ve mukozit gibi sorunlar çözümlenmelidir.

Kanser hastalarında iştahsızlık kaşeksi gelişimini hızlandırdığı için beslenme desteğinin yanı sıra iştahsızlığın düzeltilmesi de önemlidir.

### 2.23. Metabolik Tedaviler

Kaşeksiye neden olan metabolik değişikliklerin anlaşılmasıyla beraber farmakolojik tedaviler ön plana çıkmaya başlamıştır. Metabolizmayı ve iştahı düzelterek kaşeksiyi azaltmayı amaçlayan farmakolojik tedaviler metabolik tedavi olarak da adlandırılır.

**Progesteron türevleri:** Megestrol asetat ve medroksiprogesteronun kanser hastalarında iştahı arttırarak kalori ve kilo alımını artırdığı gösterilmiştir. Ancak kilo artışı sadece yağ kitlesindeki artışa bağlıdır (101-102). Megestrol asetat çalışmalarının 2008 yılında yayınlanan meta analizinde; megestrol asetatın sadece kaşeksiye bağlı semptomları azalttığı, hayat kalitesi ve sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür (103).

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler de progesteron türevleri gibi iştahı ve kilo alımını arttırmaktadır ancak sağkalım üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir.

**Siproheptadin:** Antihistaminik etkisinin yanı sıra serotonin antagonisti de olan siproheptadin son dönem kanser hastalarında iştah artırıcı etkiye sahiptir (104). Bu etkisini beyinde artmış olan serotonerjik aktiviteyi baskılayarak gerçekleştirmektedir.

**Eikosapentaenoik asit (EPA):** Omega-3 yağ asitlerinin tümör büyümesi ve yağ doku kaybı üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (105). Diyete EPA eklenmesinin kilo alımını artırdığı bazı çalışmalarda gözlenmesine rağmen son yapılan bazı çalışmaların yer aldığı meta analizlerde EPA'nın faydası görülmemiştir (106-107). Bu nedenle diyete EPA eklenmesi tartışmalıdır.

**Aminoasitler:** Dallı zincirli aminoasitlerin (İso-losin, lösin ve valin) diyete eklenmesi nitrojen dengesini sağlayarak albümin ve diğer proteinlerin sentezini arttırmaktadır. Özellikle lösin aminoasidinin kas yıkımını azalttığı gösterilmiştir. Bunu proteolitik sistemi baskılayarak yapmaktadır. Bu aminoasitler serotonin öncülü olan triptofanın beyne geçişini azaltmak suretiyle iştahsızlığı da giderir. Hızlı proliferen olan hücrelerin ihtiyaç duyduğu glutamin miktarı tüketimin artmasına bağlı olarak azalır. Glutamin eksikliği aynı zamanda immün yanıtta azalmaya ve mukozal bütünlüğün bozulmasına

sebepler olur. Pozitif nitrojen dengesinin sağlanması ve tedaviye bağlı mukozitin tedavisi için glutamin desteği önemlidir (108).

Antisitokin ajanlar (pentoksifilin, suramin, talidomid.), antiseratonerjik ajan olan triptofan, mideden salgılanarak iştah açan ghrelin ve antiinflamatuar ilaçlarında kaşeksi tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

## **2.24. Kanser Tedavisi Sırasında Beslenme**

Tedavi sırasında bazı hastaların beslenme şekillerinde önemli bir değişiklik olmazken, bazı hastalarda tedavi ile beraber ciddi beslenme eksiklikleri gelişmektedir. Oluşan beslenme eksikliğiyle mücadele etmek önemlidir. Buna sebep olan etmenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

### **Beslenme Desteği**

Hastanın günlük ihtiyaçları hesaplanmalı ve kalori ihtiyacı belirlenmelidir. Günlük kalori ihtiyacı 25-35 kcal/ kg (yatan hastalar için 25-30 Kcal/kgi hareketli hastalar için 30-35 kcal/kg) arasındadır. Protein dışı kaloringin yaklaşık olarak %60'ı karbonhidrat, %40'ı yağlardan sağlanacak şekilde diyet hazırlanmalıdır. Hastaların kastan protein yıkımını azaltmak ve karaciğerde protein sentezinin devamlılığını sağlamak için günlük 1,2 ile 2 gr/kg protein desteği sağlamak gerekir (109).

### **Enteral Beslenme**

Hastanın beslenmesi mümkün olduğu kadar oral yoldan sağlanmalı. İştahsızlığı olan hastalar aile bireyleri ile birlikte yemek yemeye teşvik edilmeli, sevdiği kalorisi yüksek besinler küçük porsiyonlar halinde verilmelidir. Tat duyusunun korunması ve mukozitin engellenmesi için ağız hijyenine azami özen gösterilmelidir. Erken doygunluk hissi olan hastalar sık ve azar azar beslenmelidir. Prokinetik ajanlar ve pankreas enzimi içeren preparatlar erken doygunluk hissini azaltmak için kullanılabilir. Çiğneme fonksiyonu bozulan hastalarda yumuşak ve sıvı gıdalar tercih edilmelidir. Hazır beslenme ürünleriyle de beslenme desteği sağlanabilir. Hastanın ihtiyacına ve metabolik durumuna göre uygun ürün tavsiye edilmelidir. Besin öğelerinin (Protein, disakkarit ve

trigliserit) bütün halde bulunduğu standart (polimerik) formüller oral alımı olan hastalarda kullanılır. Polimerik beslenme ürünleri kullanımı sırasında ishal gelişebileceği unutulmamalıdır ve bu hastalarda fiber içeren ürünler tercih edilmelidir.

Oral yolla beslenmenin mümkün olmadığı durumlarda gastrointestinal sistem fonksiyonel ise tüp enteral beslenme tercih edilmektedir. Özellikle baş boyun ve üst gastrointestinal sistem tümörlerinde tüp enteral beslenmeye ihtiyaç duyulur. Besinler bir tüp aracılığıyla mideye veya bağırsaklara ulaştırılır. Dört ila altı hafta süreyle tüp enteral beslenme planlanan hastalarda nasogastrik veya nasojejunal tüpler, daha uzun süre ihtiyacı olan hastalarda ise cerrahi veya endoskopik olarak yerleştirilen gastrostomi veya enterostomi tüpleri kullanılır. Jejunal beslenme tüpü yerleştirilen hastalarda protein kaynağı olarak aminoasit, dipeptit ve tripeptitlerin bulunduğu elemental beslenme ürünleri kullanılır. Gastrik yol kullanılan hastalarda günlük ihtiyaç üç veya dört öğüne bölünerek hastanın toleransına göre bolus veya yarım ile iki saatlik infüzyonlar şeklinde verilir. İntestinal yolla beslenen hastalarda 25-50 ml/saat (hipertonik formüller 15-25ml/saat) hızında başlanarak toleransa ve ihtiyaca göre 4-12 saatte bir 25 ml/saat artırılarak devam edilir. Günlük ihtiyaç 8-16 saatlik infüzyonlar halinde verilir (110).

### **Parenteral Beslenme**

Enteral yol fizyolojik olması ve gastrointestinal mukozal bütünlüğü koruması nedeniyle öncelikle tercih edilen beslenme şeklidir. Bu yüzden parenteral beslenme endikasyonları kısıtlıdır. Gastrointestinal fonksiyonların bozulduğu; mukozit, peritonit, ishal, ciddi malabsorbsiyon, ileus, intestinal fistül gibi durumlarda beslenme yetersizliği mevcutsa, beslenme yetersizliği olmayan hastalarda 7 günden daha fazla enteral yolla beslenemiyor veya enteral yolla 10 günden daha fazla süreyle günlük kalori ihtiyacının %60 tan azını alıyorsa parenteral beslenme desteği sağlanır. Ancak gastrointestinal fonksiyonlar ve bütünlük sağlandığında tekrar enteral yolla beslenmeye geçilir. Enteral yolla beslenmenin mümkün olmadığı; intestinal fistül, kısa bağırsak sendromu gibi durumlarda hastalık kontrol altında veya yavaş seyirli ise uzun dönem parenteral yolla beslenme kullanılabilir. Parenteral beslenme için hazır solüsyonlar intravenöz yolla verilir. Enteral beslenme ürünlerinde olduğu gibi parenteral beslenme solüsyonları da hastanın ihtiyacına göre seçilmelidir. Kullanılan solüsyonlar santral venöz yolla verilir. Kısa süre için periferik yolla uygun solüsyonlar verilebilir ancak flebiti engellemek

için en kısa sürede santral venöz yol temin edilmelidir. İyileşmesi mümkün olmayan ve onkolojik tedavinin kesildiği hastalarda uzun süreli parenteral beslenme sağlanması şart değildir. Ancak iyileşmesi mümkün olan ve onkolojik tedavilerin devam ettiği ve uzun sağkalım beklenen hastalarda, onkolojik tedavinin neden olduğu toksisiteye bağlı beslenemeyen hastalarda parenteral beslenme desteği gerektiği sürece verilmelidir.

### 2.25. Prognoz

Sağlıklı bir insanda %15 ve üzerimde kilo kaybı fizyolojik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Kilo kaybının %30 ve üzerinde olması büyük oranda ölüm ile sonuçlanır. Kanser hastalarında hangi evrede olursa olsun erken kilo kaybı mortalitede %30'a kadar artış yapar. Kilo kaybının miktarı ile orantılı olarak mortalitede artış görünür. Kaşektik hastalarda kemoterapi yanıtının daha kötü olduğu ve toksisite oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (111) (Tablo 3). Erken evre kanser hastalarında bile, kaşektiksinin prognoz üzerine olumsuz etkisi vardır. Baş boyun kanserlerinde %10 ve daha fazla kilo kaybının mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Özellikle Evre 1 renal hücreli kanser hastalarında yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım kaşektiksinin olan grupta %55, normal kilolu grupta ise %75 olarak saptanmıştır (111).

**Tablo 3** : Kilo kaybı miktarı ile hafta cinsinden sağkalım süreleri

<i>Tümör Tipi</i>	<i>Kilo Kaybı Yok</i>	<i>%0-5 Kayıp</i>	<i>%5-10 Kayıp</i>	<i>&gt; %10 Kayıp</i>	<i>P Değeri</i>
<i>KHDAK</i>	20	17	13	11	<0,01
<i>Prostat</i>	46	30	18	9	<0,05
<i>Kolorektal</i>	43	27	15	20	<0,01

*KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri*

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın Etik Yönü**

‘İntestinal Bariyer ve Fonksiyon Yetmezliğinin Kansere Kaşeksisindeki Rolü’ isimli tez konusu SB. Sakarya Üniversitesi EAH. Etik Kurulu tarafından 22/08/2016 tarih ve 16214662/050.01.04/23 sayılı oturumda görüşülen tez teklifi kararı ile etik kurallara uygun görüldü.

Bu tez Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği ile gerçekleştirilmiştir.

Proje No: 2017-40-02-004

#### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analiz için statisticalpackageforsocialsciences for Windows 18,0’ (SPSS 18 inc) programı kullanıldı. Çalışma verilerini değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, frekans dağılımı, %) kullanıldı ve kategorik verilerin karşılaştırılmasında ANOVA, Fischer’s testi kullanıldı. Nicel veriler analiz edilmeden önce kolmogrowsimirov testi yardımıyla normal dağılım gösterip göstermediği test edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler ANOVA testi, göstermeyen veriler Mann Whitney U testi yardımıyla değerlendirildi. İki den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için non parametrik Spearman Testi kullanıldı. Sonuçlar %95’ lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

Bu prospektif çalışma TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığından onay alındıktan sonra Eylül 2016- Ocak 2018 tarihleri arasında yapıldı.

#### **3.3. Çalışma Grubu**

Bu prospektif çalışma, TC. Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji kliniğine Eylül 2016- Ocak 2018 tarihleri arasında gelen ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan, klinik ve radyolojik olarak kanser tanısı

kesinleşen takiplerinde yeni bulgu olarak kaşeksi saptanan ve vücut kitle indeksi <18,5 olan 64 hasta ile yapıldı (hasta grubu). Çalışmaya, cinsiyet ve yaş ile uyumlu 21 sağlıklı birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Kontrol grubuna alınan hastalarda geçirilmiş gastrointestinal sistem operasyonu, yeme alışkanlığında son zamanlarda değişiklik, depresif duygu durumu, düzenli ilaç kullanımı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi gibi özellikler dışlanmıştır.

Klinik ve laboratuvar olarak kanser tanısı alan hastalar için daha önceden hazırlanmış olduğumuz standart çalışma formu dolduruldu. Bu forma hastanın yaşı, cinsi, hastanın özgeçmişini (diyabet, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmiler, hiperlipidemi), hemogram ve biyokimya parametreleri kaydedildi. Kanser hastalığı ciddiyeti ve prognozu kanser evrelemesi ile değerlendirildi.

Her bir hastadan detaylı anamnez alındı. Vücut kilosu kilogram cinsinden hesaplanarak, vücut boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKI) tüm hastalarda hesaplandı. VKI 18.5-24.9 arası değerler normal, 18.5 altı değerler zayıf, 25 ve üzeri değerler ise kilolu olarak kabul edildi.

Refrakter kaşeksi tanısı için, kaşeksi tanısı ile takip edilen hastalarda beklenen yaşam süresinin 3 aydan daha az olması, kanser tedavisine yanıtızlık gelişmesi ve hastanın performans durumunda azalma olması kriterleri aranmıştır.

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Kanser tanısı konulmuş olmak
- 2- Kanser tanısı nedeniyle kemoterapi alacak olmak
- 3- Çalışmada serumlarının saklanması kabul etmek

#### Çalışma dışında Bırakılma Kriterleri:

- 1- Çalışmaya katılmayı red etmek,
- 2- Daha önceden başka kanser nedeniyle kemoterapi almış olmak,
- 3- Kilo kaybına yol açacak kontrolsüz kronik hastalığı (Diyabet, Diyaliz hastası, Kronik pankreatit, KOAH, Kısa barsak sendromu vs)
- 4- Yoğun alkol kullanımı
- 5- Başlangıç vücut kütle indeksi <16 olması
- 6- İncebarsak rezeksiyonu (>%60 oranında)
- 7- Bilinen kronik malnutrisyona yol açabilen bir hastalığının olması.

### 3.4. Biyokimyasal Ölçümler:

Çalışmada kullanılan parametreler ve birimleri:

Traf-6: pg/ml,

Sitrülin: pg/ml,

Tnf-alfa:pg/ml,

hs-Crp: mg/l,

Transferrin: g/l,

Serüloplasmin: g/l

Albümin: g/dl,

Protein: g/dl

Serum TRAF6, Sitrülin ile TNF  $\alpha$  düzeyleri ticari olarak temin edilen Molgen markalı ELISA kitleri ile ölçüldü. hs-CRP, Transferrin, Serüloplasmin düzeyleri ticari olarak temin edilen Medisis markalı ELISA kitleri ile ölçüldü. Çalışmada Bio-Tek markalı (Vermont, USA) ELx 50 yıkama cihazı ile yapılırken, ELISA plaklarının okuması ELx800 ELISA plak okuyucu cihazında gerçekleştirilmiştir.

### 3.5. Kilo ve Biyoimpedans Ölçümü

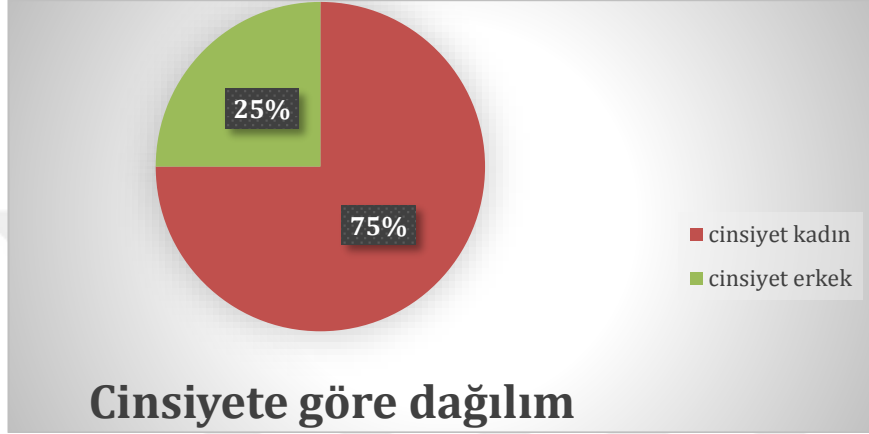
Hastaların kiloları TANİTA TBF-300 cihazı ile ölçüldü. Hastaların yaş ve boy ölçüleri cihaza kaydedildikten sonra yalın ayak olacak şekilde TANİTA cihazının üzerine çıkmaları ile cihaz tarafından VKİ, vücut yağ yüzdesi, protein miktarı, yağsız vücut kütlesi, BMH, metabolizma yaşı ve beden yoğunluğu otomatik olarak hesaplandı.



#### 4. BULGULAR

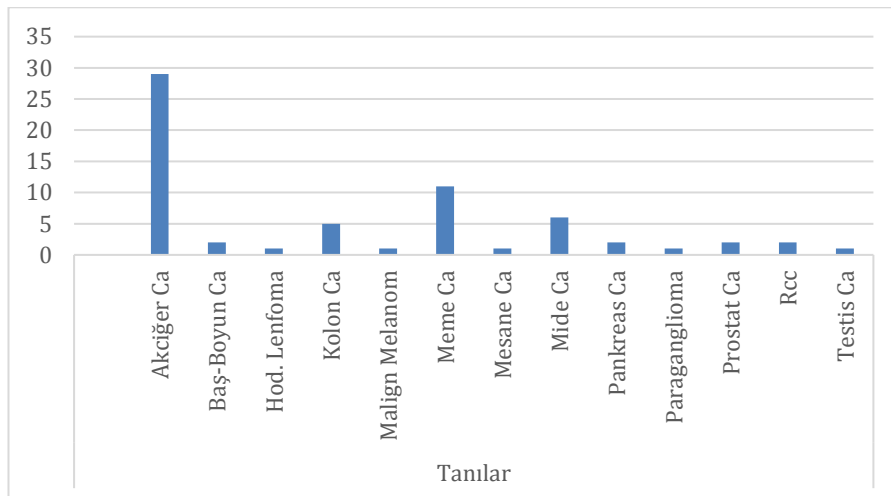
Çalışmamız, 64 kanser tanısıyla takipte hasta ile normal, sağlıklı 21 kişilik bir kontrol grubundan oluşmaktaydı. Kanser grubunda 48 kadın (%75), 16 erkek hasta (%25), kontrol grubuna ise 7 Erkek, 14 Kadın bulunmaktaydı (Grafik 1)

**Grafik 1** :Hastaların cinsiyete göre dağılımı



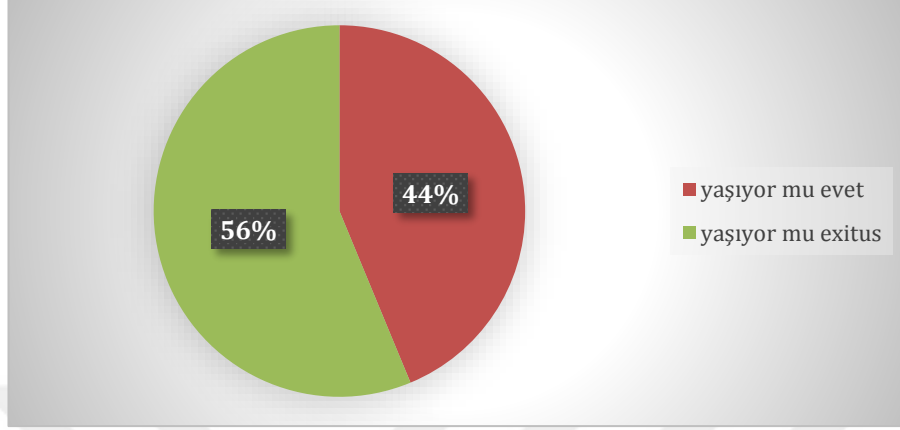
Hasta grubunda en fazla görülen kanser türü 29 hasta ile akciğer, 11 hasta meme, 6 hasta mide, 5 hasta kolon, 2 şer hasta; RCC, prostat, pankreas, baş-boyun, 1 er hasta; hodgkin lenfoma, malign melanom, mesane, paraganglioma ve testis kanseriydi (Grafik 2)

**Grafik 2** :Tanılarına göre hasta dağılımları



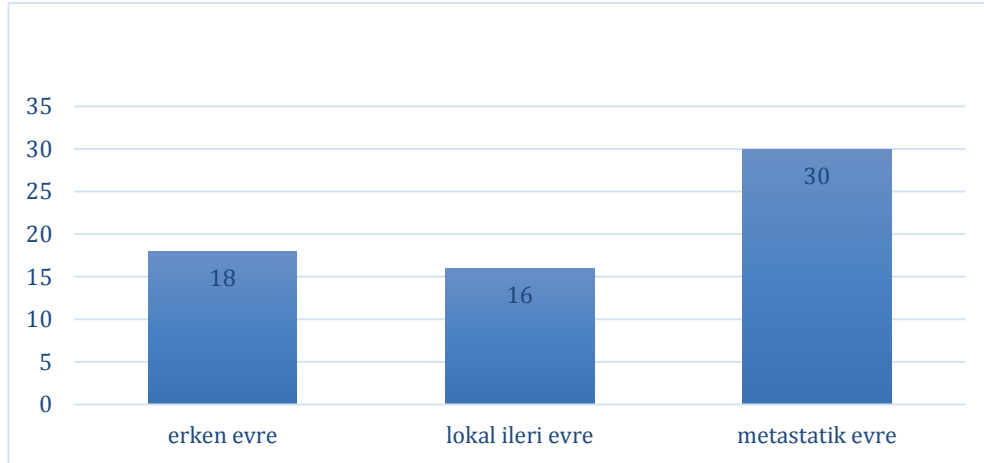
Çalışma süresince hastalardan 28 kişi (%56) hayatta iken, 36 kişi (%44) exitus oldu (Grafik3)

**Grafik 3** :Yaşam ve ölüm oranları

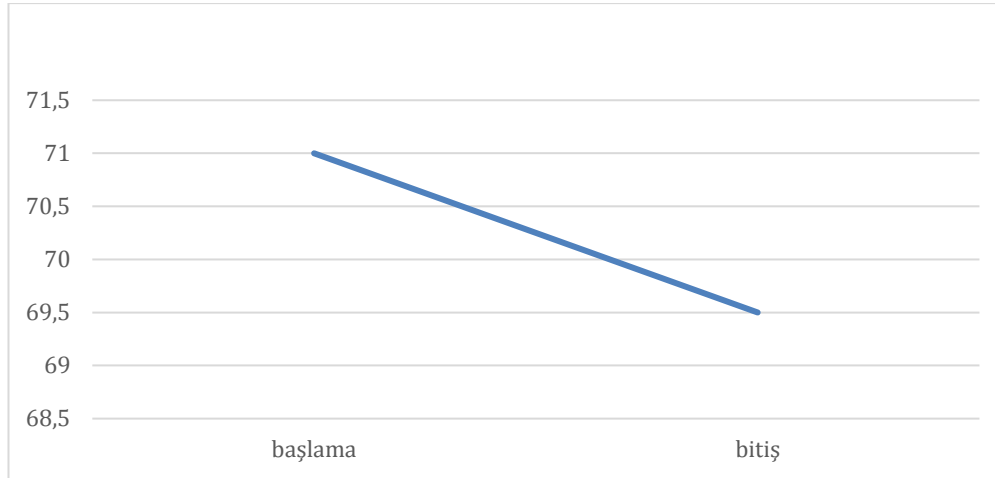


Hasta grubu kanser evrelerine bakıldığında evre1: 2 hasta, evre2: 16 hasta, evre3:16 hasta, evre4:30 hasta idi. Erken evrede 18 hasta, lokal ileri evrede; 16 hasta, metastatik evrede 30 hasta vardı (Grafik 4)

**Grafik 4** :Hastaların evrelere göre dağılımı



Çalışmada bulunan hastaların ortalama boyu; 168 cm idi. Çalışma süresince hastaların ortalama kilosu; 71 kg dan 69,5 kg a düştü (Grafik:5)

**Grafik 5** :Hastaların kemoterapi süresince kilo değişimleri

Kontrol grubuyla kıyaslandığında kanser hasta grubunda hs-CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulundu (21.8mg/l vs 1.8mg/l, p=0.0001) yine serüloplazmin düzeylerinin de anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (0.49g/l vs 0.24g/l p=0.00) serum transferrin düzeylerine bakıldığında her iki grupta da benzer (2.48g/l vs 2.40g/l p=0.53) olduğu görüldü. Serum sitrülün düzeyleri ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (248pg/ml vs 103pg/ml p=0.0001). Serum TRAF-6 düzeyleri anlamlı olarak kontrol grubunda daha yüksekti (384pg/ml vs 209pg/ml p=0,001). Serum TNF-alfa düzeyleri ise anlamlı olmayacak şekilde kontrol grubunda daha yüksekti (277pg/ml vs 215pg/ml p=0.07)

**Tablo 4** :Hasta grubunun ortalama laboratuvar genel değerleri

	mean	Std deviation
hs.Crp (mg/l)	21,8	30,8
Seruloplazmin (g/l)	0,5	0,2
Transferrin (g/l)	2,4	0,4
Sitrülün (pg/ml)	103,4	75,8
TNF alfa (pg/ml)	215	128
TRAF (pg/l)	209,4	110,6
AKŞ (mg/dl)	101,4	20,6
AST (u/l)	19,4	12,2
ALT(u/l)	24	30,8
Kreatinin (mg/dl)	0,8	0,2
Albumin (g/dl)	3,9	0,4
Protein (g/dl)	7,1	0,6

**Tablo 5** :Sağlıklı grubun ortalama laboratuvar genel değerleri

	median	std deviation
hs.CRP (mg/l)	0,83	2,45
Serüloplasmin (g/l)	0,21	0,11
Transferrin (g/l)	2,5	0,61
Sitrülin (pg/ml)	157	203,1
TNF alfa (pg/ml)	223	159,4
TRAF (pg/ml)	217	283,5

Hastalar evrelerine göre sınıflandırıldığında serum hs-CRP, serüloplasmin, sitrülin ve TRAF-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla p=0.002, 0.0001, 0.0001, 0.001)

Çalışmamızda Transferrin ve TNF-alfa da ise anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla p=0.73, 0.32)

h-CRP düzeyleri kanserin evresi attıkça yükselmekle birlikte metastatik evrede en yüksek düzeye çıktı (30,6mg/l).

Serüloplasmin düzeyleri kanser evresi arttıkça yükselmekle birlikte metastatik evrede en yüksek düzeye çıktı (0.52g/l).

Serum sitrülin düzeylerinin en düşük olduğu evre ise metastatik evre olarak saptandı (82pg/ml)

Traf-6 düzeyleri de yine sitrüline benzer olarak en düşük metastatik evrede idi (192pg/ml)

Bulgular; tablo 5-6-7 ve 8 de özetlenmiştir.

**Tablo 6** :Erken evre tanılı hastaların çalışma parametreleri

Erken Evre (1)	mean	min	max	std d.
hs.CRP (mg/l)	11,6	0,24	42,7	12,6
Serüloplasmin (g/l)	0,4	0,19	0,78	0,1
Transferrin (g/l)	2,5	1,96	3,14	0,3
Sitrülin (pg/ml)	102,5	20	302,2	83,3
TNF alfa (pg/ml)	208,6	100	635	120
TRAF (pg/ml)	214,7	98,3	470	106
Albumin (g/dl)	4	2,8	4,6	0,4
Son Albumin (g/dl)	3,8	2,2	4,5	0,5
Protein (g/dl)	7,2	5,7	8,1	0,6

**Tablo 7** :Lokal ileri evre tanılı hastaların çalışma parametreleri

Lokal İleri Evre (2)	mean	min	max	std d.
hs.CRP (mg/l)	17	1	91,6	24
Serüloplazmin (g/l)	0,44	0,27	0,9	0,17
Transferrin (g/l)	2,5	1,8	3,9	0,58
Sitrülin (pg/ml)	119	38	377	84
TNF alfa (pg/ml)	234	79	640	142
TRAF (pg/ml)	236	107	587	134
Albumin (g/dl)	4	3,3	4,4	0,3
Son Albumin (g/dl)	3,7	2,9	4,7	0,5
Protein (g/dl)	7	5,6	8,3	0,7
Son Protein (g/dl)	7,1	6	8,1	0,6

**Tablo 8** :Metastatik evre tanılı hastaların çalışma parametreleri

Metastatik Evre (3)	mean	min	max	std d.
hs.CRP (mg/l)	30,6	0,1	179	39
Serüloplasmin (g/l)	30,6	0,19	1,18	0,24
Transferrin (g/l)	2,4	1,5	3,4	0,46
Sitrülin (pg/ml)	95,4	17	358	67,2
TNF alfa (pg/ml)	209,5	82,7	786	130
TRAF (pg/ml)	192	27,6	505	99,7
Albumin (g/dl)	3,8	3	4,9	0,4
Son Albumin (g/dl)	3,4	1,5	4,8	0,8
Protein (g/dl)	7,1	5,7	8,8	0,6

**Tablo 9** :Kontrol grubu değerleri

Kontrol grubu (1)	mean	min	max	std d.
hs.CRP (mg/l)	1,8	0,1	8,5	2,4
Serüloplazmin (g/l)	0,24	0,1	0,67	0,11
Transferrin (g/l)	2,4	0,4	3,2	0,61
Sitrülin (pg/ml)	248	21	724	203
TNF alfa (pg/ml)	277,5	139,5	746	159,4
TRAF (pg/ml)	384,6	27,6	1019,3	283,5

Kanser hastaları; GİS tümörleri ve diğerleri olarak sınıflandırıldığında hCRP, serüloplasmin, transferrin, sitrülin, TNF-alfa, TRAF-6 açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu p değerleri sırasıyla; 0.47, 0.42, 0.90, 0.37, 0.8, 0.09 idi.

**Tablo 10** :GİS kanser tanılı hastaların çalışma parametreleri

<i>GIS Kanseri (2)</i>	<i>mean</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>std d.</i>
<i>hs.CRP (mg/l)</i>	16,3	1,2	62,1	21
<i>Serüloplasmin (g/l)</i>	0,45	1,2	0,8	0,17
<i>Transferrin (g/l)</i>	2,49	1,9	3,3	0,48
<i>Sitrülin (pg/ml)</i>	119,6	53,2	274,7	62,4
<i>TNF alfa (pg/ml)</i>	210	53,2	640	138
<i>TRAF (pg/ml)</i>	254	106	508	123
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,9	3	4,3	0,34
<i>Son Albumin(g/dl)</i>	3,6	1,5	4,7	0,89
<i>Protein(g/dl)</i>	7	5,7	8	0,6
<i>Son Protein (g/dl)</i>	6,5	3,8	7,4	1

**Tablo 11** :Non GİS kanser tanılı hastaların çalışma parametreleri

<i>Non GIS kanserler (3)</i>	<i>mean</i>	<i>min</i>	<i>max</i>	<i>std d.</i>	<i>p değeri 2</i>
<i>hs.CRP (mg/l)</i>	23,3	0,1	179	33,1	0,47
<i>Serüloplasmin (g/l)</i>	0,5	0,19	1,1	0,21	0,42
<i>Transferrin (g/l)</i>	2,48	1,5	3,9	0,21	0,96
<i>Sitrülin (pg/ml)</i>	98,8	17	377,7	79,1	0,37
<i>TNF alfa (pg/ml)</i>	217	79	586	127,4	0,86
<i>TRAF (pg/ml)</i>	197	27,6	586,6	104,8	0,08
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,9	2,8	4,9	0,41	0,86
<i>Son Albumin (g/dl)</i>	3,6	2,2	4,8	0,64	0,93
<i>Protein (g/dl)</i>	7,2	5,6	8,8	0,63	0,41
<i>Son Protein (g/dl)</i>	6,9	4	13	1,26	0,32

Hastalar kemoterapi sonrası kilolarına göre takip edildiğinde kemoterapi sonrası kilo kaybı olan hastaların bazal serum sitrülin düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Sitrülin düzeyi ile kilo değişimi arasında negatif bir korelasyon saptandı (tablo 12 de sunulmuştur). Cox regresyon analizinde çalışma parametrelerimizden hs-

CRP ve serum sitrülin düzeyleri genel sağkalım ile anlamlı olarak bulundu (p değeri sırası ile 0.02 ve 0.008).

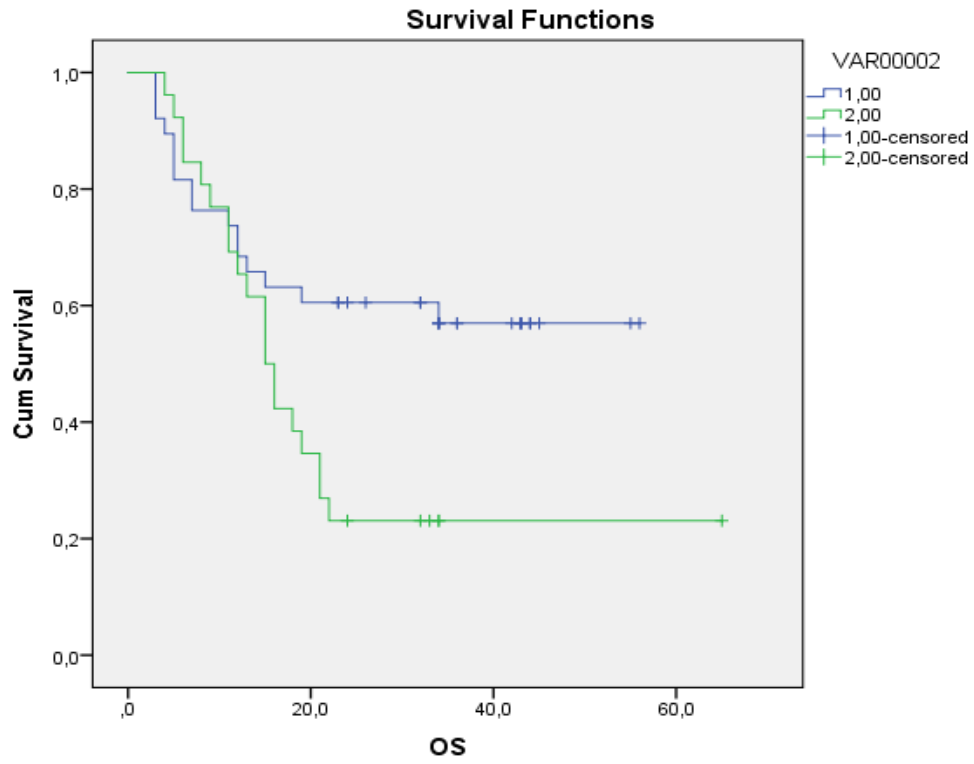
Cox-lineer regresyon analizinde OS ile ilişkili 2 parametre bulundu. hs-CRP ve sitrülin düzeyleri p değeri: 0,006 ve 0,003 idi. Korelasyon analizinde bakılan parametreler hscrp, serüloplasmin, transferrin, sitrülin, tedavi öncesi ve sonrası kilo takibi idi (Tablo12).

**Tablo 12** :Parametrelerin birbirleriyle korelasyonu

		<i>h.CRP</i> (mg/l)	<i>Serüloplaz-</i> <i>min</i> (g/l)	<i>Transferrin</i> (g/l)	<i>Sitrülin</i> (pg/ml)	<i>KİLO</i>	<i>Kilo 2</i>	<i>deltakg</i>
<b>hs.CRP</b> (mg/l)	Pearson Correlation	1	0,71	-0,272	0,044	0,035	0,004	0,072
	Sig. (2-tailed)		0	0,03	0,73	0,785	0,972	0,572
<b>Serüloplaz-</b> <b>min</b> (g/l)	Pearson Correlation	0,71	1	-0,186	0,1	0,065	0,009	0,133
	Sig. (2-tailed)	0		0,141	0,433	0,61	0,944	0,295
<b>Transferrin</b> (g/l)	Pearson Correlation	-0,272	-0,186	1	0,236	-0,005	-0,001	-0,009
	Sig. (2-tailed)	0,03	0,141		0,061	0,968	0,992	0,941
<b>Sitrülin</b> (pg/ml)	Pearson Correlation	0,044	0,1	0,236	1	0,146	0,343	-0,431
	Sig. (2-tailed)	0,73	0,433	0,061		0,251	0,005	0
<b>KİLO</b>	Pearson Correlation	0,035	0,065	-0,005	0,146	1	0,907	0,313
	Sig. (2-tailed)	0,785	0,61	0,968	0,251		0	0,012
<b>Kilo 2</b>	Pearson Correlation	0,004	0,009	-0,001	0,343	0,907	1	-0,116
	Sig. (2-tailed)	0,972	0,944	0,992	0,005	0		0,362
<b>deltakg</b>	Pearson Correlation	0,072	0,133	-0,009	-0,431	0,313	-0,116	1
	Sig. (2-tailed)	0,572	0,295	0,941	0	0,012	0,362	

Kilo kaybı olanlar ve olmayanların sağ kalım grafisi aşağıda gösterildiği gibidir:

**Grafik 6** :Kilo kaybı olanların ve olmayanların sağ kalım grafiği





## 5. TARTIŞMA

Kanser hastalarında intestinal fonksiyon ile kemoterapi süresince kilo kaybı arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmada kemoterapi ile kilo kaybı olan hastaların genel sağ kalımlarının daha düşük olduğunu ve bazal sitrülün düzeyleri ne kadar yüksek ise kilo kaybının da o oranda daha düşük olduğunu gösterdik. Çalışmamız bu anlamda literatürde bir ilk bulguyu ortaya çıkarması ile primer amacına ulaşmış oldu.

Vücudumuzdaki ince bağırsakların yüzey alanı 0.5m<sup>2</sup> (5mt uzunluk x 10cm çevresi) iken epitelyumun fonksiyonel alanını hesapladığımızda ise bu oran 250 m<sup>2</sup> 'e ulaşmaktadır (113). Bu 500 katlık artışın açıklaması villus yapısı ile ilişkilidir. Villuslar, enterositler ile kaplı olup emilim fonksiyonunun yerine getirilmesinde esas elemanlardır. Villusun bazalinden apikaline kadar olgunlaşması yaklaşık 3 gün sürmektedir. (114). Enterositler arasındaki sıkı bağlantılar, fonksiyonel ilişkiler ile parasellüler permeabilite oluşmakta ve su, solüt yapılar, küçük moleküller, yemek antijenleri ve mikroorganizmalar arasında emilim açısından bir denge oluşmaktadır (115). İnce bağırsağın bu fonksiyon bütünlüğü için enterositlerin yapısal bütünlüğü, parasellüler permeabilite, azalmış mukozal immünite ve mukus yapısının tam olması gereklidir.

Plazma sitrülünü (C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>) bir aminoasit olup vücudumuzdaki sitrülünün ana kaynağı enterositlerdir. Matür enterositlerin mitokondrisinde sentezlenir ve %80 prekürsör olarak glutamin içerir (116). Ülkemiz insanlarında ortalama serum sitrülün düzeyleri ile ilgili net veri olmamakla birlikte literatürde batı toplumlarında sitrülün düzeylerinin 20-60 mikromol/lit olduğuna yönelik datalar mevcuttur (117). Bizim çalışmamızın kontrol gurunda ise sağlıklı gönüllülerde bu değer median 157 pg/L, ortalama 248 pg/L olarak ölçüldü. Serum sitrülün düzeyleri enterositlerdeki üretim ve renal arginine dönüşüm ve atılım ile dengede tutulur. Renal fonksiyonları dengede olan bir bireyde azalan serum sitrülün düzeyleri azalmış enterosit fonksiyonu ile ilişkili olarak kabul edilir. Bu bağlamda biz de çalışmamızda renal fonksiyon bozukluğu gelişen hastaları çalışma analizinden çıkarmıştık.

Çalışmalar göstermiştir ki plazma sitrülün düzeyleri ince bağırsak fonksiyonunun doğru bir göstergesidir ve hatta azalmış barsak volümü ile de doğru orantılıdır. Bu da kısa barsak sendromlularda doğrulanmış bir bulgudur (118-119).

Yoğun bakım hastalarında yapılan birçok çalışmada, serum sitrülün düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Kardiyak arrest sonrası takip edilen 21 hastadan oluşan bir grup (120), septik şok ile gelen 16 hastadan oluşan grup (121), hatta 44 çocuk hastanın alındığı başka bir yoğun bakım hasta profilinin olduğu çalışmada (122) bu azalma gösterilmiştir. İlave olarak serum sitrülün düzeylerinin 10 mikromol/l altına düşmesi ile yoğun bakım mortalitesinde artış olduğu gösterilmiştir (123). Benzer bir çalışmada da 28 günlük mortalite serum sitrülün düzeyleri 12.2 mikromol/l altında olanlarda daha fazla bulunmuştur (124).

Bir başka çalışmada kök hücre transplantasyonu yapılan yaklaşık 100 hastada kemoterapiye bağlı gastrointestinal mukozit araştırılmıştır ve çalışmada 10.günden itibaren serum sitrülün düzeylerinin 10 mikromol/l altına düştüğü gözlenmiştir. Serum sitrülün düzeylerinin, albüminine göre mukoziti daha iyi ön gördüğü gösterilmiştir (125). Ayrıca araştırmacılar serum sitrülünün albümin gibi negatif akut faz reaktanı olmadığını ve gastrointestinal fonksiyon kaybını veya hasarını çok iyi gösterdiğini de vurgulamışlardır. Bu bağlamda biz de çalışmamızda bazal serum sitrülünün dolayısı ile barsak fonksiyonlarının korunması ile ilgili olabileceğini düşünmüş ve marker olarak serum sitrülünü seçmiştik.

Onkoloji pratiği açısından önemli bir hayvan modeli çalışmasında irinotekan kemoterapisini takiben farelerdeki intestinal hasar çalışılmış ve ilaç kullanımı arttıkça ince barsaklarda hasarın arttığı claudin 1 mRNA ve zonuler okkludin-1 mRNA düzeylerindeki azalma ile gösterilmiştir. Yine bu hasarın şiddeti ile de kilo kaybının daha fazla olduğu gösterilmiştir (126).

Serum sitrülün düzeylerinin diyet ve nutrisyonel durumdan bağımsız olarak ince bağırsak fonksiyonlarını gösterdiği bilinmektedir (127). Bu bağlamda bazal ince barsak fonksiyonları açısından doğru bir marker seçmiş olduğumuzu düşünmekteyiz. Bizim

çalışmamız da kontrol grubuna göre kanser hastalarında istatistiksel anlamlı olarak bazal sitrülün düzeylerinin düşük olması, kanser hastalarının tedavilerine daha düşük enterosit performansı ile başladıklarını ve kanser hastalarındaki hızlı kilo kaybının ilk başlangıç sebeplerinden biri olduğunu düşündürmüştür. Yine kanser evresi açısından metastatik hastalıkta, diğer evrelere göre anlamlı olarak daha düşük sitrülün düzeyleri bulmuştuk bu da metastaik hastalardaki daha hızlı kilo kaybının önemli sebeplerinden birini oluşturabilir. GIS kanserleri ile GIS kanserleri dışındaki kanser türleri açısından bir fark yoktur. Çalışmadaki en temel eksikliğimiz sitrülün düzeylerini tedavi ile takip etmemiş olmamız ve hasta sayımızın yetersiz olması idi. Ancak literatürde kanser hastalarındaki sitrülün düzeyi ile kilo kaybının tahmini açısından öncü ve ilk çalışma olması sebebiyle bu açıdan değerli olduğunu düşünmekteyiz.

Kanser hastalarında pro-enflamatuar sitokinlerin üretimi sistemik bir enflamasyonu tetikleyerek akut faz yanıtı oluşmasına yol açar (128). Artmış katabolizmaya ilave olarak albumin sentezinde azalma, iskelet kaslarında atrofiye de yol açar. Artmış akut faz reaksiyonu hipermetabolizma ve artan katabolizma ile ilişkiliyken CRP gibi bazı akut faz reaktanları immün cevabın düzenlenmesi ve özellikle kanser hastalarında kötü prognostik bir faktör olarak kabul görmüştür (129). CRP kanser hastalarında daha önce defalarca çalışılmış olup, kanserli hastalarda sistemik enflamasyonun güçlü bir belirtici olduğu, anoreksi, hipermetabolizma, kilo kaybı ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (130-131). Falconer ve ark.'nın yaptığı çalışmada 102 rezeke edilemeyen pankreas kanserli hastada sağkalıma olası etkileri olan parametreler araştırılmıştır. Bu çalışmada serum CRP düzeyi  $> 10$  mg/L olan hastalarda ortanca sağkalım 66 gün iken serum CRP düzeyleri normal olanlarda ise bu süre 222 gün olarak saptanmıştır ve istatistiksel anlam bulunmuştur (120). Daha yeni yayınlanan ve CRP düzeyi  $> 15$ mg/L olan 405 ileri evre kaşektik kanser hastası ile yapılan bir çalışmada CRP düzeyinin genel sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (risk oranı 2.2 kat,  $p<0.05$ ) (132). High sensitif CRP (hsCRP) ve kanser açısından literatür bilgimiz bu kadar kuvvetli değildir. Ancak hsCRP düzeyindeki 2 kat artış ile kanser riskinde %7'lik bir meme kanseri risk artışı olduğu, bu ilişkinin obezite ve menopozal durumlar ile de ilişkilendirildiği bildirilmiştir (133). Başka bir çalışmada da hsCRP yüksekliği ile meme kanseri mortalitesinin de yükseldiği gösterilmiştir (134). Bizim çalışmamızda

da hs CRP düzeyleri anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksekti ve bu yükseklik hastalığın evresi arttıkça anlamlı olarak daha da artmaktaydı. Aslında bu da literatüre ek bir katkı sağlamaktaydı. HsCRP ile kilo kaybı arasında ilişki bulunmamış olması da aslında serum sitrülün düzeylerinin enflamasyondan bağımsız olarak ince barsak fonksiyonlarını gösterdiğinin bir delili olarak kabul edilmesine katkı sağlamıştı. GIS ve non-GIS tümörleri açısından ise anlamlı olmasa da GIS tümörlerinde hsCRP biraz daha düşük bulundu.

TRAF protein hem TNF ailesi hem de Tol/IL-1 ailesi ile sinyal iletiminin olduğu, pro-inflamatuar sitokinlerin sentezi ile yakın ilişkili bir proteindir. TRAF ailesi sitoplazmik proteinlerden olup, apoptozun negatif kontrolünü ve sağkalımla ilişkili fonksiyonlarını üstlenmiştir (135). Kanser kaşeksisinin mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamış olup iskelet kaslarındaki atrofik süreç üzerinde durulmaktadır. Ubikuitin-proteozom bağımlı yolak, adenosin trifosfat bağımlı olup bu yolağın aktivasyonu kas dokusunda özellikle de miyofibriller proteinlerin yıkımında önemli bir rol oynamaktadır (136). Bu mekanizmalarda TRAF-6'nın rolünü araştırmak için yapılan yeni bir çalışma da mide kanser tanılı ve kaşeksi nedeniyle kas atrofisi olan 102 hastadan kas biyopsisi yapılarak, kas dokusundaki TRAF-6 ekspresyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda atrofik kas dokusunda, TRAF-6 ekspresyonunun anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada TRAF-6 düzeylerinin kanser evresi, serum albumin düzeyleri ve kilo kaybı derecesi ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (137). Yine bu çalışmada atrofik kaslarda ki ubikuitin ekspresyonunun, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar tarafından yapılan yorumda; TRAF-6 ekspresyonunun, ubikuitin aktivitesine katkı sağlayarak kas atrofisinde önemli bir rol aldığı ancak kesin mekanizmalar ve prognostik önem açısından daha fazla çalışmanın gerekli olduğu belirtilmiştir (137). Çünkü gerek fizyolojik gerekse patolojik kas atrofisinin kontrolünü sağlayan iki mekanizma; ubikuitin proteozom ve otofaji-lizozomal sistem yolaklarıdır (137). Farelerde yapılan çalışmada TRAF 6 sentezi baskılanmış ve bu farelerde kaşeksi gelişimi engellemiştir, bu önemli bulgu araştırmacılar tarafından kaşeksi hastalarında TRAF 6'

nın yeni bir tedavi hedefi olabileceğini ortaya koymuştur. Bilir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TRAF 6 düzeylerinin kaşektik hastalarda, kaşektik olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (138).

Bizim çalışmamızda TRAF 6 lar arasında anlamlı fark yok iken TNF alfa düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek bulundu. Evrelere göre veya kilo ile TRAF 6 ve TNF alfa düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bunun sebeplerinden birisi; bu iki yolağın kas metabolizmasının devreye girmesi ile ilişkili iken, çalışmamızda ki hastaların daha tanı anında olmaları nedeniyle kilo kaybı ve kaşeksi sürecinin henüz başlamamış olması, bir diğer sebep ise hasta sayısının gruplamalar sonrası yeterli olmaması ile açıklanabilirdi.

Serum albumini 65 kDa ağırlığında bir protein olup total plazma proteininin %50 sini oluşturur. Sağlıklı bir insan karaciğerinde günde 10-15 gr albümin sentezlenir. Bu sentezlenen miktarın %40'ı vasküler alanda kalır. Yarılanma ömrü 15-19 gün olan albuminin sentezi; besin alımı, insülin, onkotik basınçla dengede tutulur (139). Albuminin birçok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır, antioksidan etki, anti-enflamatuar etki, onkotik basınç dengesi bunların başlıca olanlarından (140). Kanser hastalarında ilk dönemlerde kompensatuar olarak artan albümin sentezi sonraki dönemlerde malnutrisyon ve enflamasyon artışı sebebiyle azalmaktadır (141). Yine TNF artışı, vasküler permeabilite artışı yaparak albuminin vasküler alan dışına kaçmasına ve hipoalbumininin derinleşmesine katkı sağlayabilir (141). Erken evre kanser hastalarında albümin düşüklüğü genelde yoktur ancak ileri evre kanser hastalarında albümin seviyesinin düşmesi, bu proteinin kanser hastalarında ki prognostik önemini ortaya koymaktadır (142,143). Yeni sayılabilecek bir derlemede, literatürde ki 59 çalışma sonucu derlenmiş ve yaklaşık 10000 gastro-intestinal sistem kanser tanılı, 2200 akciğer kanseri tanılı, 2000 meme ve over kanserli ve yaklaşık 1500 hasta da diğer kanser türlerinden oluşmakta olup toplamda yaklaşık 15700 kanser hastası incelenmiştir. Tüm kanser türlerinde serum albümin yüksekliği iyi prognostik, düşüklüğü ise kötü prognostik bir risk faktörü olarak bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda serum albümin düzeyleri

tedavinin ilerleyen safhalarında anlamlı olarak gerileme göstermişti ancak muhtemelen kaşeksi dönemine geçen hasta sayımızın çok az olması sebebi ile sağkalım ile anlamlı bir ilişki gösteremedik.

Sonuç olarak çalışmamızın primer sonlanımı karşıladığını, literatürde ilk kez bazal intestinal fonksiyon ölçümü ile kanser hastalarında kilo kaybı arasında bir ilişkinin olduğunu ortaya koymuş olduk. Her ne kadar bazı eksiklikler olsa da bu sonuçlar sonraki prospektif dizaynlara fikir vererek, kanser hastalarında kaşeksinin hangi dönemde net olarak başladığını öngörecektir bir marker olarak sitrülünün kullanılabilmesi ve belki de tedavi yanıtında sitrülünün bir başarı ölçütü olarak kullanılabilmesi fikrini bize vermiştir.



## 6. KAYNAKLAR

1. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25: 245-59
2. Tisdale MJ. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438-42.
3. Tisdale, M.J., Cachexia in cancer patients. *Nature Reviews Cancer*, 2002. 2(11): p. 862-871.
4. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO Jr, Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, Tormey DC. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am. J. Med* 69: 491–497, 1980.
5. Uomo G, Galluci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *J Pancreas* 7(2):157-62, 2006.
6. Baiti NB, Davis MP. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. *Am J Hospice & Palliative Med.* 25(5):407-11, 2008).
7. Loprinzi CL, Jatoi A. Pharmacologic management of cancer anorexia/cachexia. In: Rose BD, Rush JM, eds. *UpToDate CD room*, 18.1 ed, Wallesey, MA. 2010.
8. Muscaritoli M, Anker SD, Argiles J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr* 2010;29:154-9.
9. Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library* 4:1-7, 2004.
10. 8. Klinik Enteral Parenteral Nütrisyon Kongresi. ESPEN Life Long Learning Programme (LLL). Konu T26, Kanser hastalarında nütrisyon desteği. Antalya Gloria Kongre Merkezi; 27 Mart 2013.

11. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascon P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88:625-636.
12. Sobotko L. Klinik Nütrisyon Temel Kavramlar Üçüncü Baskı (G. Korfalı Çev.Ed). Kanserde nütrisyonel destek. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş; 2004:383-393.
13. Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Molecular Cancer* 2:1-3, 2003.
14. Guenter P, Ferguson M, Thrush K, Coble Voss A. Understanding tumor-induced weight loss. *Medsurg Nurs* 2002; 11: 215-27.
15. Strasser F, Bruera E. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002; 16: 589-617.
16. Lecker SH, Solomon V, Mitch WE, Goldberg AL. Muscle protein breakdown and critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr* 1999; 129(Suppl 1S): S227-S37.
17. Bosaeus I, Daneryd P, Svanberg E, Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure in relation to weight loss in unselected cancer patients. *Int J Cancer* 2001; 93: 380-3.
18. Uomo G, Galluci F, Rabitti PG. Anorexia-cachexia syndrome in pancreatic cancer: recent development in research and management. *J Pancreas* 7(2):157-62, 2006.
19. Muliawati Y, Haroen H, Rotty L.WA. Cancer Anorexia - Cachexia Syndrome. *Acta Med Indones* 44(2):154-62, 2012.
20. Sobotko L. Klinik Nütrisyonun Temelleri Dördüncü Baskı (H. Gündoğdu Çev.Ed). Kanser hastalarında nütrisyonel destek ve kanser kaşeksisi. Ankara: Bayt Bilimsel Yayınlar, 2013:573-591.
21. 8.Klinik Enteral Parenteral Nütrisyon Kongresi. ESPEN Life Long Learning Programme (LLL). Konu T26, Kanser hastalarında nütrisyon desteği. Antalya Gloria Kongre Merkezi; 27 Mart 2013.



22. Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascon P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;88:625-636.
23. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2013;87:172200.
24. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2(3):158-65, 2005.
25. Ockenga J, Valentini L. Anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22:583-94, 2005.
26. Erdoğan B, Çiçin İ. Kanser Hastasında Beslenme. *Klinik Gelişim Dergisi* 24: 25-29, 2011.
27. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661–671
28. Laviano A. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 1000–1008
29. Plata Salaman CR, Oomura Y, Kai Y. Tumor necrosis factor and interleukin 1 beta: suppression of food intake by direct action in the central nervous system. *Brain Res* 448:106–114, 1998
30. Mahony SM, Tisdale MJ. Induction of weight loss and metabolic alterations by human recombinant tumour necrosis factor. *Br. J. Cancer* 58: 345–51, 1988.
31. Pisa P, Stenke L, Bernell P, Hansson M, Hast R. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in serum of multiple myeloma patients. *Anticancer Res* 10: 817–820, 1990.
32. Bülent Saka. Kanserli Hastada Anoreksi-Kaşeksi Sendromu. *İç Hastalıkları Dergisi* 17: 17-25, 2010
33. Tan BH, Fearon KCH. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to cachexia. *Curr Opin Support Palliat. Care* 4: 243–248, 2010.

34. von Haehling S, Doehner W, Anker SD. Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure. *Cardiovascular research*. 2007;73(2):298-309.
35. Bolger AP, Anker SD. Tumour necrosis factor in chronic heart failure. *Drugs*. 2000;60(6): 1245-57
36. Tracey K, Morgello S, Koplin B, Fahey 3rd T, Fox J, Aledo A, et al. Metabolic effects of cachectin/tumor necrosis factor are modified by site of production. Cachectin/tumor necrosis factor secreting tumor in skeletal muscle induces chronic cachexia, while implantation in brain induces predominantly acute anorexia. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(6):2014
37. Llovera M, Garcia-Martinez C, Lopez-Soriano J, Carbo N, Agell N, Lopez Soriano FJ, Argiles JM. Role of TNF receptor 1 in protein turnover during cancer cachexia using gene knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 142: 183–189, 1998.
38. Jatoi A, Ritter HL, Dueck A, Nguyen PL, Nikcevich DA, Luyun RF, Mattar BI, Loprinzi CL. A placebo-controlled, double-blind trial of infliximab for cancer-associated weight loss in elderly and/or poor performance non-small cell lung cancer patients (N01C9). *Lung Cancer* 68: 234–239, 2010.
39. Moses AG, Maingay J, Sangster K, Fearon KC, Ross JA. Pro-inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with advanced pancreatic cancer: relationship to acute phase response and survival. *Oncol Rep* 21: 1091–95, 2009.
40. Scott HR, McMillan DC, Crilly A, McArdle CS, Milroy R. The relationship between weight loss and interleukin 6 in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 73: 1560–62, 1996.
41. Aditi A Narsale and James A. Carson , Role of IL-6 In Cachexia – Therapeutic Implications, *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Dec; 8(4): 321–327.
42. Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, Dragnev KH, Rigas JR. A humanized anti-IL6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 11: 1663–68, 2011.

43. Hassan MI, Waheed A, Yadav S, et al. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 892–906.
44. Kennedy MW, Heikema AP, Cooper A, et al. Hydrophobic ligand binding by Zn-alpha 2-glycoprotein, a soluble fat-depleting factor related to major histocompatibility complex proteins. *J Biol Chem* 2001; 276: 35008–35013).
45. Poortmans JR, Schmid K. The level of Zn-alpha 2-glycoprotein in normal human body fluids and kidney extract. *J Lab Clin Med* 1968; 71: 807–811.)
46. Hassan MI, Waheed A, Yadav S, et al. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein. *Mol Cancer Res* 2008; 6: 892–906.)
47. Bing C, Bao Y, Jenkins J, et al. Zinc-alpha2 glycoprotein, a lipid mobilizing factor is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2500–2505.)
48. Stejskal D, Karpíšek M, Reutová H, et al. Determination of serum zinc-alpha-2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA. *Clin Biochem* 2008; 41: 313–316)
49. Mosher DS, Quignon P, Bustamante CD, Sutter NB, Mellersh CS, Parker HG, Ostrander EA. A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. *PLoS Genet* 3: 79, 2007.
50. Trendelenburg AU, Meyer A, Rohner D, Boyle J, Hatakeyama S, Glass DJ. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol* 296: 1258–70, 2009.
51. Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, Mc Pherron AC, Wolfman NM, Lee SJ. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 296: 1486–88, 2002.
52. Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C, Feige JN, Glass DJ. TAK-1/p38/nNFkB signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. *Skelet Muscle* 2: 3, 2012.

53. Leto G, Incorvaia L, Badalamenti G, Tumminello FM, Gebbia N, Flandina C, Crescimanno M, Rini G. Activin A circulating levels in patients with bone metastasis from breast or prostate cancer. *Clin Exp Metastasis* 23: 117–122, 2006.
54. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, Rosenfeld R, Chen Q, Boone T, Simonet WS. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* 142: 531–43, 2010).
55. Allison A, Venner, Martha, E Lyon, Patricia, K Doyle-Baker. Leptin: a potential biomarker for childhood obesity. *An Clin Biochem.* 2006; 46, 65-72.
56. Kirsz K, Zieba DA. Selected hypothalamic factors integrating reproduction and energy balance control in animals. *Medycyna weterynaryjna.* 2012; 68, 1, 35-39.
57. Alver A. Sıçan Yağ Hücrelerinde Leptin Hormonu ile Karbonik Anhidraz 3 İzoenzimi Arasındaki Etkileşmenin İn Vitro İncelenmesi. Doktora Tezi, Karadeniz üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü. Trabzon, 2003.
58. Teker Z, Ozer G, Topaloglu K, Mungan NO, Yuksel B. Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv* 11: 30-40, 2002.
59. Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Paramo JA, Orbe J, De IralaJ, Diez-Cabarello A, Gil MT, Cienfuegos JA, Fruhbeek G. Involvement of leptin in the association between percentage of body fat and cardiovascular risk factors. *Clin Biochem* 35: 315-20, 2002.
60. Brann DW, Wade MF, Phandapani KM, Mahesh VB, Buchanan CD. Leptin and reproduction. *Steroids* 67: 95-104, 2002
61. Considine RV, Caro JF. Leptin and regulation of bodyweight. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 1255-1272, 1997.
62. Çolak AT. Meme kanserli hastalarda serum leptin düzeyleri ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi. *Tıpta uzmanlık tezi.* 45-55, 2004.
63. Takeshi SMD. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regulatory Peptides* 85: 25-30, 1999.

64. De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:322–7.
65. Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacol Ther* 2002;94:51-61
66. Parker EM. The Role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. *Neurotransmissions* 1999, 15: 3-11.
67. Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine* 2002, 19: 519- 627.
68. Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity: targets and perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22: 247-254.
69. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann NY Acad Sci* 1982;389:39.
70. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Ann Med* 2000; 32: 274–278.
71. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, et al. Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 3001–3004.
72. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 710–714.
73. Malgorzata Krzystek-Korpacka<sup>1,\*</sup>, Malgorzata Matusiewicz<sup>1</sup>, Dorota Diakowska<sup>2</sup>, Krzysztof Grabowski<sup>2</sup>, Katarzyna Blachut<sup>3</sup>, Irena Kustrzeba-Wojcicka<sup>1</sup>, Grzegorz Terlecki<sup>1</sup> and Andrzej Gamian<sup>1,4</sup> Acute-phase response proteins are related to cachexia and accelerated angiogenesis in gastroesophageal cancers *Clin Chem Lab Med* 2008;46(3):359–364.
74. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, Hayes DN, Zeisel S, Shores C. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part 1. diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head Neck* 29(4):401-11, 2007

75. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *Journal of Clin Epidemiol* 1997;50:693-703.
76. Beeken WL, Volwiler W, Goldsworthy PD, Garby LE, Reynolds WE, Stogsdill R, et al. Studies of I-131-albumin catabolism and distribution in normal young male adults. *J Clin Invest* 1962;41:1312–1333. s. *J Clin Invest* 41: 1312-1333, 196.
77. Montgomery DAD, Neill DW, Dowdl EBD. Idiopathic hypoalbuminemia. *Clin Sci* 1992;22:141-154.
78. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet* 1989;16:1434-1436.
79. Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes and consequences and treatment. *Am J Kidney Dis* 1994;23:331-346.
80. De Vita F, Orditura M, Auriemma A, Infusino S, Roscigno A, Catalano G. Serum levels of interleukin-6 as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 1998;5(3):649-52.
81. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33- 50.
82. Davies MJ, Gilbert BC, Haywood RM. Radical-induced damage to bovine serum albumin: role of the cysteine residue. *Free Rad Res Commun* 1993;18:353-367.
83. Dean RT, Fu SL, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997;324:1-18.
84. Patrizia Mondello<sup>1\*</sup>, Antonio Lacquaniti<sup>2</sup>, Stefania Mondello<sup>3</sup>, Davide Bolignano<sup>4</sup>, Vincenzo Pitini<sup>1</sup>, Carmela Aloisi<sup>2</sup>, et al. Emerging markers of cachexia predict survival in cancer patients. *BMC Cancer* 2014, 14:828
85. Curis E, Crenn P, Cynober L. Citrulline and the gut. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(5):620-6.
86. Gondolesi G, Fishbein T, Chehade M, et al. Serum citrulline is a potential marker for rejection of intestinal allografts. *Transplant Proc*.2002;34(3):918-20.

87. Piton, G., et al., Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.* 37(6): p. 911-7.
88. Curis E, Nicolis I, Moinard C, et al. Almost all about citrulline in mammals. *Amino Acids.* 2005;29(3):177-205.
89. Piton G, Manzon C, Monnet E, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):702-6.
90. Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov* 7:411–425, 2008.
91. Chen F, Du Y, Zhang Z, Chen G, Zhang M, Shu HB, Zhai Z, Chen D. Syntenin negatively regulates TRAF6-mediated IL-1R/TLR4 signaling. *Cell Signal* 20(4): 666-74, 2008.
92. Paul PK, Gupta SK, Bhatnagar S, Panguluri SK, Darnay BG, Choi Y, Kumar A. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. *J Cell Biol.* 191(7):1395-411, 2010.
93. Fox PL, Mukhopandya C, Ehren Wald E, Structure oxidant activity and cardiovascular mechanism of human ceruloplasmin. *Life Sc* 1995; 56 (21): 1749-58.
94. Floris G, Medda R, Padiglia A, Musci G. The physiopathological significance of ceruloplasmin. A possible therapeutic approach. *Biochem. Pharmacol* 2000; 60: 1735-41.
95. Jatoi A, Loprinzi CL. Clinical features and pathogenesis of cancer cachexia. In: Rose BD, Rush JM, eds. *UpToDate CD room*, 18.1 ed, Wallesey, MA. 2010
96. Ockenga J, Valentini L. Anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22:583-94, 2005.
97. Bhasin S. Testicular Disorders. In: Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonski K editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, Inc; 2007.

98. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12(5):489-95, 2011.
99. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, Hayes DN, Zeisel S, Shores C. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part 1. diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head Neck* 29(4):401-11, 2007.
100. 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: 489-95.
101. Loprinzi CL, Michalak JC, Schaid DJ, et al. Phase III evaluation of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/orcachexia. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):762–767
102. Neri B, Garos VLI, Intini C. Effect of medroxyprogesterone acetate on the quality of life of the oncologic patient: a multicentric cooperative study. *Anticancer Drugs*. 1997;8(5):459–465
103. Lesniak 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 Wewn*. 2008;118(11):636–644
104. Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, et al. A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia. *Cancer*. 1990;65(12):2657–2662
105. 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):1743–1747
106. Van der Meij BS, Languis JA, Van Adrichem V, et al. A double blind randomized controlled trial on oral nutritional supplementation of omega-3 fatty acids in non-small cell lung carcinoma. *Clin Nutr Suppl*. 2008; 3: 111



107. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;24(1):CD004597
108. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med.* 1992;116(10):821–828
109. Barrera R. Nutritional support in cancer patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(Suppl. 5):563–71
110. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology Clinical Nutrition. 2006; 25: 245–259
111. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, Hayes DN, Zeisel S, Shores C. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part 1. diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head Neck* 29(4):401-11, 2007.
112. Ockenga J, Valentini L. Anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22:583-94, 2005
113. Crawley SW, Mooseker MS, Tyska MJ. Shaping the intestinal brush border. *J Cell Biol* 2014; 207:441–451.
114. Thomson AB, Cheeseman CI, Keelan M, et al. Crypt cell production rate, enterocyte turnover time and appearance of transport along the jejunal villus of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1191:197– 204.
115. Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013; 11:1075–1083.
116. Van de Poll MCG, Ligthart-Melis GC, Boelens PG, et al. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans. *J Physiol* 2007; 581 (Pt 2): 819–827.
117. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; 119:1496–1505.

118. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2008; 27:328–339.
119. Crenn P, Vahedi K, Lavergne-Slove A, et al. Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124:1210–1219.
120. Grimaldi D, Guivarch E, Neveux N, et al. Markers of intestinal injury are associated with endotoxemia in successfully resuscitated patients. *Resuscitation* 2013; 84:60–65.
121. Crenn P, Neveux N, Chevret S, et al. Plasma L-citrulline concentrations and its relationship with inflammation at the onset of septic shock: a pilot study. *J Crit Care* 2014; 29:315.
122. Blasco-Alonso J, Sa´nchezYa´n˜ ez P, Rosa Camacho V, et al. Citrulline and arginine kinetics and its value as a prognostic factor in pediatric critically ill patients. *An Pediatr Barc Spain* 2015; 83:257–263.
123. Piton G, Manzon C, Monnet E, et al. Plasma citrulline kinetics and prognostic value in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:702–706.
124. PitonG, Belon F, Cypriani B, et al. Enterocyte damage in critically ill patients is associated with shock condition and 28-day mortality. *Crit Care Med* 2013;41:2169–2176.
125. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jul;48(7):977-81. doi: 10.1038/bmt.2012.278. Epub 2013 Jan 21. Citrulline and albumin as biomarkers for gastrointestinal mucositis in recipients of hematopoietic SCT. van der Velden WJ1, Herbers AH, Bruggemann RJ, Feuth T, Peter Donnelly J, Blijlevens NM.
126. *Cancer Biol Ther*. 2014 Feb;15(2):236-44. doi: 10.4161/cbt.27222. Epub 2013 Dec 6. Irinotecan disrupts tight junction proteins within the gut: implications for chemotherapy-induced gut toxicity. Wardill HR1, Bowen JM1, Al-Dasooqi N2, Sultani M1, Bateman E2, Stansborough R1, Shirren J1, Gibson RJ1.
127. Crenn P, Hanachi M, Neveux N, Cynober L (2011) Circulating citrulline levels: a biomarker for intestinal functionality assesment. *Ann Biol Clin* 69: 513–521.
128. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 11; 340 (6): 448-54, 1999.

129. Tan BH, Deans DA, Skipworth RJ, Ross JA, Fearon KC. Biomarkers for cancer cachexia: is there also a genetic component to cachexia? *Support Care Cancer* 16 (3): 229-34, 2008.
130. Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 4 (3): 250-4, 2002.
131. Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, Elton R, Wigmore SJ, Garden OJ, Carter DC. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 75(8):2077-82, 1995.
132. Wallengren O, Lundholm K, Bosaeus I. Diagnostic criteria of cancer cachexia: relation to quality of life, exercise capacity and survival in unselected palliative care patients. *Support Care Cancer* DOI 10.1007/s00520-012-1697-z 2013.
133. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. (1999) Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA J Am Med Assoc* 282(22):2131–2135.
134. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jan;155(2):345-54. doi: 10.1007/s10549-015-3671-1. Epub 2016 Jan 6. Pre-diagnostic high-sensitive C-reactive protein and breast cancer risk, recurrence, and survival. Frydenberg H1, Thune I2,3, Lofterød T2, Mortensen ES4, Eggen AE5, Risberg T6, Wist EA2, Flote VG2, Furberg AS5,7, Wilsgaard T5, Akslen LA8, McTiernan A.
135. Plewka A, Madej P, Plewka D, Nowaczyk G, Morek M, Bogunia E, Ciupińska-Kajor M, Sieroń-Stołtny K. The TRAF2 and TRAF6 expression in myomas and myometrium of women in reproduction and perimenopausal age. *Folia Histochem Cytobiol* 48(3):407-16, 2010.
136. Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr* 26:435–461, 2006.
137. Sun YS, Ye ZY, Qian ZY, Xu XD, Hu JF. Expression of TRAF6 and ubiquitin mRNA in skeletal muscle of gastric cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 31:81, 2012.
138. The prognostic role of inflammation and hormones in patients with metastatic cancer with cachexia. Bilir C, Engin H, Can M, Temi YB, Demirtas D. *Med Oncol.* 2015 Mar;32(3):56. doi: 10.1007/s12032-015-0497-y.

139. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail* 17(6):451-8, 2011.
140. Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardio-vasc Res* 55:820- 9, 2002.
141. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schutz-Hofmann S: Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism* 43:697-705, 1994.
142. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 35(2):106-10, 1999.
143. McMillan DC, Watson WS, O’Gorman P, Preston T, Scott HR, McArdle CS: Albumin concentrations are primarily determined by the body cell mass and the systemic inflammatory response in cancer patients with weight loss. *Nutr Cancer* 39:210-213, 2001.