

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSER KAŞEKSİSİNDE ENFLAMASYON VE HORMONLARIN ROLÜ,  
PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SAĞKALIMA ETKİLERİ**

**Uzm. Dr. Cemil BİLİR**

**TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN**

**ZONGULDAK  
2013**

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KANSER KAŞEKSİSİNDE ENFLAMASYON VE HORMONLARIN ROLÜ,  
PROGNOSTİK ÖNEMİ VE SAĞKALIMA ETKİLERİ**

**Uzm. Dr. Cemil BİLİR**

**TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN**

**ZONGULDAK  
2013**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Tez Başlığı** : Kanser Kaşeksisinde Serum Androjen ve Leptin Hormon Düzeyleri

**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Cemil BİLİR

**Tez Savunma Tarihi:** 17/06/2013

**Tez Danışmanı** : Prof. Dr. Hüseyin ENGİN

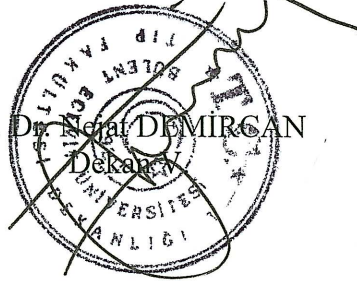
Prof. Dr. Hüseyin ENGİN  
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Şehmus ERTOP  
Üye

Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM  
Üye

UYGUNDUR  
22/08/2013

Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN



## ÖNSÖZ

Gerek fiziksel gerekse psikolojik olarak çok zor bir eğitim olan medikal onkoloji ihtisasımın her gününü daha da kolaylaştıran, bana gereğinde bir abi, gereğinde de bir akademisyen gibi davranan, bu zorlu mesleğin tüm inceliklerini öğreten ve her daim yanımda yer alan sevgili hocam Prof. Dr. Hüseyin ENGİN'e bir ömür minnettar kalarak teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Fakültede görev yaptığım süre zarfında birlikte çalışma fırsatı bulduğum İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan değerli hocalarıma, doktor arkadaşlarıma, onkoloji servisi ve kemoterapi ünitemizde beraber çalıştığımız hemşire hanım arkadaşlarıma, tüm görevli personel arkadaşlarıma,

Tezimin oluşturulmasında bana yardımcı olan biyokimya bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Murat CAN hocama, beraber çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Hasan ÜSTÜN hocama ihtisasım süresince beraber çalıştığımız Uzm. Dr. Yasemin BAKKAL TEMİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, bana her daim yardım eden sevgili eşim Filiz Bilir'e ve beni bu günlere dek yetiştiren çok sevdiğim aileme şükranlarımı sunarım.

Uzm. Dr. Cemil BİLİR

Nisan 2013

## ÖZET

**Bilir C., Kanser kaşeksisinde enflamasyon ve hormonların rolü, prognostik önemi ve sağkalıma etkileri, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2013.**

Kaşeksi altta yatan hastalıkla ilişkili kompleks metabolik bir sendrom olup yağ dokusunda kayıp olsun veya olmasın kas kaybı ile karakterizedir. Patogenezi multifaktöryel olmakla birlikte halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Tümör ve onun ev sahibi ile bir takım etkileşimler, katabolizmanın anabolizmadan daha üstün hale gelmesiyle sonuçlanır. Kaşeksinin prognozu ise kötüdür. Kanser hastalarında sıklığı giderek artan gerek morbidite gerekse mortalitesi oldukça yüksek olan bu metabolik sendromun patogenezi aydınlatmak ve olası yeni tedavi hedeflerini ortaya koymak için bu çalışmamızı planladık. Çalışmamız 46 kanser kaşeksi tanılı ve 34 sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde tasarlandı ve Mayıs 2011 ile Şubat 2013 arası dönemde Bülent Ecevit Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniğinde yürütülmüştür. Kaşeksi grubunda 36 erkek, 10 kadın hasta, kontrol grubunda ise 24 erkek ve 10 kadın bulunmaktaydı ( $P=0.6$ ). Her iki grup arasında yaş, beyaz küre, karaciğer fonksiyonları açısından anlamlı fark yoktu. Kaşeksi tanısı konulduktan sonra ortanca sağkalım 8 (1-25) aydı. Çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında; genel sağkalımla vücut kitle indeksi, serum CRP, albumin, LDH ve TRAF-6 düzeyleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Refrakter kaşeksi grubunda ise serum CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek iken ( $P= 0.001$ ), serum testesteron ve IL-1 alfa düzeyleri de anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $P=0.0001$  ve  $0.05$  sırasıyla). Sonuç olarak kaşeksi hastalarında anemi, hipoalbuminemi ve alkalen fosfataz ile LDH yüksekliği dikkat çeken biyokimyasal parametrelerdi. Kaşeksi grubunda serum CRP, IL-1 alfa, IL-6, TNF alfa, TRAF-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Serum testesteron, TWEAK, oreksin-A ve NPY düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı. Çalışmadaki en önemli bulgularımız ise kaşeksi tanısı konulduktan sonra hastaların ortanca sağkalımı 8 (1-25) aydı ve çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında; genel sağkalımla vücut kitle indeksi, serum CRP, albumin, LDH ve TRAF-6 düzeyleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Yine diğer bir önemli bulgu, refrakter kaşeksi grubunda serum testesteron, TNF alfa ve CRP düzeyleri prognostik önemi olan bir yer tutmaktaydı.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser kaşeksis, TWEAK, TRAF-6, CRP, Testesteron, Oreksin, Galanin, Sağkalım.

## ABSTRACT

**Bilir C., Inflammation and Hormones levels, prognostic significance and effect on overall survival of cancer cachexia, Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Medical Oncology, Thesis of Medical Oncology, 2013.**

Cachexia is a complex metabolic syndrome associated with underlying illness and characterized by loss of muscle with or without loss of fat. The pathogenesis of cancer cachexia is multifactorial and incompletely understood. It evolves from complex tumor-host interaction, leading to an imbalance that favors catabolism over anabolism. The prognosis of cachexia is poor. Our aim in this study was to investigate the pathogenesis of this metabolic syndrome which is frequency increased in cancer patients leading to high morbidity and mortality, and to reveal new therapeutic targets. The study includes 46 patients who were diagnosed with cancer cachexia at Bulent Ecevit University Department of Medical Oncology Clinic and 34 healthy controls from the same center between May 2011 -Feb 2013. There were 36 male and 10 female patients in the cachexia group and there were 24 males and 10 females in the control group ( $P = 0.6$ ). There was no significant difference with respect to age, white blood cell count and liver function tests between two groups. The mean overall survival was 8 months (1-25) from the diagnosis of cachexia. There was statistically significant relation between the overall survival and body mass index (BMI), serum CRP, albumin, LDH and TRAF-6 levels in the multiple linear regression analysis. Serum CRP levels were significantly higher ( $P = 0.001$ ) and serum testosterone and IL-1 alpha levels were significantly lower in the refractory cachexia group ( $P = 0.0001$  and  $0.05$ , respectively) compared to the control group.

In conclusion, patients in cancer cachexia group had more severe anemia and hypoalbuminemia; also alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase levels were higher compared to controls. In the cachexia group, serum CRP, IL-1 alpha, IL-6, TNF-alpha and TRAF-6 levels were significantly higher than the control group. In addition serum testosterone, TWEAK, orexin-A and NPY levels were significantly lower in the cachexia group compared to the control group. The most relevant result of our study was our documentation of a mean 8 months ( 1 to 25 mo) overall survival in the cancer cacheaxia group and the statistically significant relation between overall survival and BMI, serum CRP, albumin, LDH, TRAF-6 levels in the multiple linear regression analysis. Another relevant finding was that serum testosterone, TNF-alpha and CRP levels were prognostic factors in patients with refractory cachexia.

**Key Words:** Cancer cachexia, TWEAK, TRAF-6, CRP, Testesteron, Orexin, Galanin, overall survival.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ .....	x
TABLO DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kaşeksi ve Anoreksi .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu .....	3
2.1.3. Epidemiyoloji .....	4
2.1.4. Etiyoloji .....	4
2.1.5. Patogenez .....	5
2.1.6. Klinik Özellikler .....	14
2.1.7. Tanı .....	15
2.1.8. Vücut Kitle Endeksi.....	16
2.1.9. Bazal Metabolizma Hızı ve Enerji İhtiyacının Ölçümü.....	17
2.1.10. Tedavi .....	18
2.1.11. Prognoz .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	27
3.1. Hasta Grubu.....	27
3.2. Biyokimyasal Ölçümler.....	28
3.3. Kilo ve Biyoimpedans ölçümü .....	28
3.4. İstatistiksel Analiz .....	28
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA .....	38
6. SONUÇ .....	46

7. KAYNAKLAR .....	48
8.EKLER.....	62
Ek-1 Etik Kurul Onayı.....	62



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ActRIIb	: Aktivin 2 Reseptör Blokörü
ALP	: Alkalen Fosfataz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BEİ	: Bioelektriksel İmpedans
CACS	: Kanser Anoreksi Kaşeksi Sendromu
CRP	: C-Reaktif Protein
D	: Dopamin
DEXA	: Vücut Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
DZAA	: Dallanmış Zincirli Amino Asitler
ELISA	: Enzim-Bağlantılı Immuno Sorbent Ölçüm
EPA	: Eikosapentaneoik Asit
GALP	: Galaninin G Proteini
GDF	: Diferansiyasyon Büyüme Faktörü
GIS	: Gastrointestinal Sistem
Hz	: Hertz
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
İHEİ	: İstirahat Hali Enerji İhtiyacı
JAK/STAT	: Janus Kinaz/Sinyal Transkripsiyon İleti ve Aktivatörü
kDA	: Kilo Dalton
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LMF	: Yağ Dokusu mobiliz Edici Faktör
MC	: Melarkotin
MNA	: Mini Nutrisyon Anketi
NPY	: Nöropeptid Y
OS	: Genel Sağkalım
OX	: Oreksin
PIF	: Proteolizis İndükleyici Faktör
POMC/CART	: Pro-opiomelanokortin/kokain-amfetamin-regüle transkript
POMC	: Propiomelanokortin

PUFA	: Poliunsatüre Yağ Asitleri
REE	: İstirahat Halindeki Gerekli Olan Enerji
SD	: Standart Sapma
TGF	: Tümör Büyüme Faktörü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TPB	: Total Parenteral Beslenme
TRAF	: TNF Reseptör İlişkili Faktör
TrH	: Tirozin Hidroksilaz
TWEAK	: TNF-Benzeri Zayıf Apoptoz İnhibitörü
USA	: Amerika Birleşik Devletleri
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YVK	: Yağsız Vücut Kütlesi

## ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Kanser patogenezindeki yolaklar ve belirteçler.....	8
Şekil 2: Kanser kaşeksi klinik safhaları ve tanı kriterleri. ....	16
Şekil 3: ESPEN Enteral Nütrisyon Rehberi: Onkoloji.....	24
Şekil 4: Kanser kaşeksisi saptanan hastaların tümör tiplerine göre dağılımları.....	32
Şekil 5: Kaşektik hastaların metastaz bölgeleri ve sıklığı.....	32
Şekil 6: Kaşeksi grubunun genel sağkalım eğrisi. ....	34
Şekil 7: Genel sağkalım ve parametrelerin dağılım grafiği. ....	35

## TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Kanser tipine göre kilo kaybı sıklığı.....	4
Tablo 2: Kanser kaşeksisinde tanıya yardımcı parametreler.....	17
Tablo 3: Kilo kaybı miktarı ile hafta cinsinden sağkalım süreleri.....	26
Tablo 4: Kanser kaşeksisisi olan hastalar ile kontrol grubunun genel özellikleri. ....	30
Tablo 5: Her iki grup arasında sitokin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması 31	
Tablo 6: Kaşektik hastalarda ve kontrol grubunda biyoimpedans analiz sonuçları ve karşılaştırılması. ....	33
Tablo 7: Multiple regresyon analizinde genel sağkalıma anlamlı etkisi olan parametreler. ....	35
Tablo 8: Kaşeksi ile Refrakter kaşeksi hastalarının karşılaştırılması.....	37

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kaşeksi Yunan terminolojisinden köken alan “kakos hexis” kelime anlamı olarak “kötü durum” anlamında olan bir kelimedir. Birçok kronik veya son dönemdeki hastada görülebilen bu durum iskelet kasında ve yağ dokusunda kütle kaybı ile karakterize progresif bir katabolizma sürecinin sonucudur (1). Kanser hastalarında kaşeksi ise enflamasyonun da eşlik ettiği kas ve yağ dokularında azalmaya yol açan multiorgan tutulumlu metabolik bir sendrom olarak tanımlanabilir (2,3). Kanser anoreksi kaşeksi sendromu (CACS) ise daha güncel bir tanım olup; iştah kaybı, kas ve yağ doku kütle kaybı ile ilişkili hiperkatabolik bir süreçtir (7). CACS bazı belirti ve bulguların birlikteliği ile karakterize bir durumdur. Bunlar; enerji alımında azalma (iştahta azalma, erken doyma, tat ve koku duyusunda azalma), nutrisyonel durumda değişiklik (metabolizma oranında artış, kilo kaybı, hormonal değişiklik, kas ve yağ dokusunda kayıp, fonksiyonel yetersizlik ve yorgunluk) olarak özetlenebilir (8). Bu sendrom kanser hastalarının %15-40’da saptanmakla birlikte ileri evre vakalarda bu sıklık %80’lere ulaşmaktadır ve ciddi mortalite ve morbidite nedenidir (5).

CACS patogenezi multifaktöryel olmakla birlikte halen tam olarak aydınlatılmamıştır (2). Tümör ve onun ev sahibi ile bir takım etkileşimler, katabolizmanın anabolizmadan daha üstün hale gelmesiyle sonuçlanır (14). Bu yıkım sürecinde anoreksi, hipermetabolizma, doku kaybı, metabolik anormallikler ve hormonal değişimler rol almaktadır. Üç farklı mekanizma ile kanser hastalarında kaşeksi üzerinde araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Bunlar, enflamasyon artışı, santral sebepler ile besin alımında azalma ve periferde kas ve yağ dokularında yıkım olarak özetlenebilir (33).

Kaşeksi tanısı ise zamanlama açısından ve hastalığın gidişatı açısından oldukça önemli olup ayrıntılı bir anamnez ile birlikte iyi bir klinik muayeneyi de gerektirir. Son zamanlardaki kilo kaybı ve anoreksi iyi sorgulanmalı, son aldığı kemoterapi veya radyoterapide tedaviye bağlı yan etkiler açısından anamnezde not edilmelidir (87). Kanser hastalarında kaşeksi tanımı için ise 2011’de “Lancet onkoloji” de yayınlanan konsensus raporunda bazı kriterler benimsenmiştir (88) Bunlardan en önemlileri kanser tanısı olan bir hastada son 6 ayda %5 kilo kaybı olması veya vücut kitle indeksi <20 olanlarda, %2 kilo kaybı veya sarkopeni

saptanmasıdır. Yine bu kriterler benimsenerek pre-kaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi tanımları literatürde yer bulmuştur (88).

Kaşeksinin prognozu ise oldukça kötüdür. Normal bir insanda %15 ve daha fazla kilo kaybı fizyolojik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar, %30 ve daha fazla kayıpta ise ölüm kaçınılmaz bir durum halini alır. Kansere 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. İşte kanser hastalarında sıklığı giderek artan gerek morbidite gerekse mortalitesi oldukça yüksek olan bu metabolik sendromun patogenezi aydınlatmak ve olası yeni tedavi hedeflerini ortaya koymak için bu çalışmamızı planladık.

Çalışmamız 46 kanser kaşeksi tanılı ve 34 sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde tasarlandı. Bu çalışma Mayıs 2011 ile Şubat 2013 arası dönemde Bülent Ecevit Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniğinde yürütülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kaşeksi ve Anoreksi

#### 2.1.1. Tanım

Kaşeksi Yunan terminolojisinden köken alan “kakos hexis” kelime anlamı olarakta “kötü durum” anlamında bir kelimedir. Birçok kronik veya son dönemdeki hastada görülebilen bu durum; kanser, enfeksiyon, AIDS, kronik kalp yetmezliği, romatoid artrit, tüberküloz, kistik fibrozis ve Crohn hastalığı ile birlikte olabileceği gibi bazen tek başına yaşlılığa bağlıda gelişebilir. Metabolik kompleks bir durumu içermesiyle birlikte kısaca iskelet kası ve yağ dokusunda kütle kaybı ile karakterize progresif bir katabolizma sürecinin sonucudur (1). Kanser hastalarında kaşeksi ise enflamasyonun da eşlik ettiği kas ve yağ dokularında azalmaya yol açan multiorgan tutulumlu metabolik bir sendrom olarak tanımlanabilir (2,3). Açlık durumunda hem kas proteinlerinde hem de visseral proteinlerde ve karaciğerde kütle kaybı gözlenirken kaşekside ise sadece kaslarda kayıp gözlenir ancak visseral proteinlerde kayıp olmaz hatta karaciğer boyutunda artış gözlenir (4). Kanser anoreksi-kaşeksi sendromu (CACS) ise iştah kaybı, doku kaybı, yağ ve kas kütlelerinde azalmaya bağlı olarak gelişen kilo kaybı ve kötü performans durumu ile karakterize olup sıklıkla ölümle sonuçlanan bir durumdur (5).

Anoreksi tanım olarak yeme isteğinde azalma olarak tanımlanmakla birlikte, iştah kaybı, erken doyma veya her iki durumunda eşlik edebileceği bir yeme davranışıdır. Ayrıca anoreksiye sıklıkla yemek seçimi de eşlik eder (6).

#### 2.1.2. Kanser Anoreksi-Kaşeksi Sendromu

CACS; iştah kaybı, kas ve yağ dokusunda kütle kaybı ile ilişkili hiperkatabolik bir süreçtir (7). CACS bazı belirti ve bulguların birlikteliği ile karakterize bir durumdur. Bunlar; enerji alımında azalma (iştahta azalma, erken doyma, tat ve koku duyusunda azalma), nutrisyonel durumda değişiklik (metabolizma oranında artış, kilo kaybı, hormonal değişiklik, kas ve yağ dokusunda kayıp, fonksiyonel yetersizlik ve yorgunluk) olarak özetlenebilir (8). Bu sendrom kanser hastalarının %15-40'da

saptanmakla birlikte ileri evre vakalarda bu sıklık %80'lere ulaşmaktadır ve ciddi mortalite- morbidite nedenidir (5). Bu sendrom kanser hastalarında ölümlerin %22'sinden sorumludur (9).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Anoreksi kanser tanısı konulduğunda hastaların %13-55'de saptanmakla birlikte terminal dönemdeki hastalarda %65 oranında görülebilmektedir (8). Kilo kaybı ile tümörün histopatolojisi arasında anlamlı ilişki olup en sık pankreas ve mide kanserinde (%80) görülmektedir ve agresif olmayan kanser türlerinde bu oran azalmaktadır (Tablo 1) (8).

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

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

### 2.1.4. Etiyoloji

Kaşeksi, kronik hastalıklar, AIDS, kalp yetmezliği, romatoid artrit ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarında olabileceği gibi kanser hastalarında da gelişebilmektedir (10). CACS kanser hastalarında sıklıkla ileri evre hastalıkla ilişkilidir (11). Kaşeksi sebepleri araştırıldığında, kanser kaşeksi primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir (12).



Primer kaşeksi; tümörün indüklediği metabolik değişiklikler sonucu doku yıkımı, artmış katabolizma, anabolizmada yavaşlama ve kilo kaybıyla sonuçlanır. İlave olarak kanser hastalarında artmış enflamasyon, artan metabolizma oranı ve salınan birtakım biyokimyasal ürünlere bağlı iştah azalması ve erken doyma da kaşeksiye katkıda bulunur (12).

Sekonder kaşeksi ise kanser dışı ancak kansere bağlı diğer durumların (kemoterapi etkisi veya yan etkisi, diyare, konstipasyon, mekanik obstruksiyon gibi durumlar) yeme alışkanlığında değişiklik yapması (bulantı, kusma, tat ve koku duyusunda bozulma) ve günlük kalori alımında azalma ile sonuçlanan bir durumdur (13).

### **2.1.5. Patogenez**

Kanser anoreksi kaşeksi sendromunun patogenezi multifaktöryel olmakla birlikte halen tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Tümör ve onun ev sahibi ile bir takım etkileşimler, katabolizmanın anabolizmadan daha üstün hale gelmesiyle sonuçlanır (14). Bu yıkım sürecinde anoreksi, hipermetabolizma, doku kaybı, metabolik anormallikler ve hormonal değişimler rol almaktadır.

Anoreksi; yemek alımının kontrol edildiği santral sinir sistemindeki yönetimde fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Normal durumda hipotalamus periferden gelen uyarılar eşliğinde yeme dürtüsünü kontrol eder. Özellikle hipotalamustaki arcuat nükleus bu uyarıları alır ve davranışa çevirir. Periferden defektif sinyaller veya sinyal iletimindeki bir aksaklık anoreksi ile sonuçlanır (14). Günümüze kadar yapılan araştırmalar şunu desteklemektedir; kanser hastalarındaki anoreksi periferden gelen uyarılara hipotalamusun cevap vermedeki eksikliğinden kaynaklanmaktadır (6). İnterlökin-1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktör (TNF) alfa hipotalamik rezistansta rol alabilir, özellikle anoreksijenik nöronlarda hiperaktivasyon ve profajik nöronlarda baskılayıcı etkileri bu görüşü ortaya atmıştır (15).

Ancak anoreksi tek başına kaşeksiyi açıklamaya yetmez. Uzamış açlık durumunda ilk olarak yağ depoları kullanıma girer. Beyin dokusu ketonları kullanmaya adapte olurken karaciğerde yağdan keton üretimine geçer. Tüm bunlar yağsız vücut kütlelerinin yaşam için temel esası oluşturduğunu ve açlığın daha sonraki safhaları için vücut tarafından korunduğunu gösterir. Kas kütleindeki azalma katabolik sürecin başladığını ve anabolizmada defektler oluştuğunu göstermektedir

(16). Ayrıca kaşektik bir hastada besin alımını arttırmakla malnutrisyon yeteri kadar düzeltilememektedir. Hatta bu hastalarda beslenme yağ kütlesinde yağsız kütleye oranla daha fazla artış yapmaktadır.

Fizyolojik koşullarda kas dokusundaki denge, protein yıkımı ve sentezindeki denge ile sağlanır. Kanser hastasında ise kas kütlesinde progresif bir azalma olmakla birlikte visseral protein kütlesi stabil kalır ve karaciğer boyutlarında artış gözlenir. Tüm vücutta protein devir daimi artar. Bu devri daimde kaslardaki katabolizma artışı, genel protein sentezinde azalma ve karaciğerde akut faz proteinleri gibi proteinlerin artışı rol alır. Kas dokusundaki katabolizmada rol alan 3 ana proteolitik yol mevcuttur. Bu yollar ekstrasellüler proteinlerin proteolizisini ve hücre yüzey reseptörlerinin yıkımını sağlayan “lizozomal sistem”, doku hasarı, nekrozu ve otolizde rol alan “sitozolik kalsiyum sistemi” ve 3. olarak “ATP ubikuitin” sistemidir. Kanser kaşeksisinde ubikuitin bağımlı proteolizis muhtemelen en önemli yolu oluşturmaktadır (6,17).

Kanser kaşeksisi aynı zamanda yağ dokusunda azalmayada yol açar. Bu durumda lipogenezdeki azalmadan ziyade lipolizde artış söz konusudur. Tüm bunlara ilave olarak tümör büyümesine bağılı olarak enerji metabolizmasında düzensizleşme, enerji ihtiyacında artma, gen ekspresyonlarında değişiklik ve ATP sentezinde aksamalarda kaşeksiye katkı sağlamaktadır (6).

#### 2.1.5.1 Anoreksinin Sebepleri ve Nöropeptidlerin Rollerini

Kanser kaşeksisinin etyopatogenezinde iki önemli yol üzerinde durulmaktadır ; birincisi gıda alımında azalma iken, ikincisi ise metabolizmanın katabolizma lehine kaymasıdır (18). Normalde hipotalamusta yer alan arkuat nükleusun özelleşmiş nöronları gıda alımını dengelerler (19). Yağ dokusu, sindirim organları ve metabolik durumla ilgili arkuat nükleusa gelen bilgiler burada değerlendirilir ve yeme tarzı şekillendirilir. Leptin, kolesistokinin ve peptit Y enerji alımını inhibe ederken, insülin ve ghrelin enerji alımını aktive etmektedir. Enerji eksikliği halinde anoreksijenik POMC/CART (pro-opiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated transcript) nöronlar inhibe olur, profajik NPY/AgRP (nöropeptit Y/ agouti-related protein) aktive olarak yeme isteği oluşturur. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, İnterlökin- 6 (IL6) ve TNF $\alpha$  arkuat nükleustaki nörokimyasal dengeyi bozar. Sitokinler

POMC/ CART nöronları aktive ederek doygunluk hissi oluşturur ve NPY/AgRP nöronlarında inhibe ederek iştahı baskılar (18). Sitokinlerin etkisiyle periferden gelen yeme dürtülerine direnç oluşarak enerji eksikliğine rağmen iştah baskılanır (20).

Tümörün gastrointesitinal sistemdeki (GIS) etkilerine ilaveten kanser sıklıkla yiyeceklerin tat ve kokusunun algılanmasını da bozmaktadır. Kanser hastalarında immün sistem tarafından salgılanan bazı mediatörlerin iştah üzerine olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu mediatörler arasında NPY, IL1, IL6 ve TNF- $\alpha$  sayılabilir (21). Bu sitokinler kan beyin bariyerini geçerek özellikle hipotalamustaki reseptörleri ile etkileşerek gıda alımını etkilemektedirler.

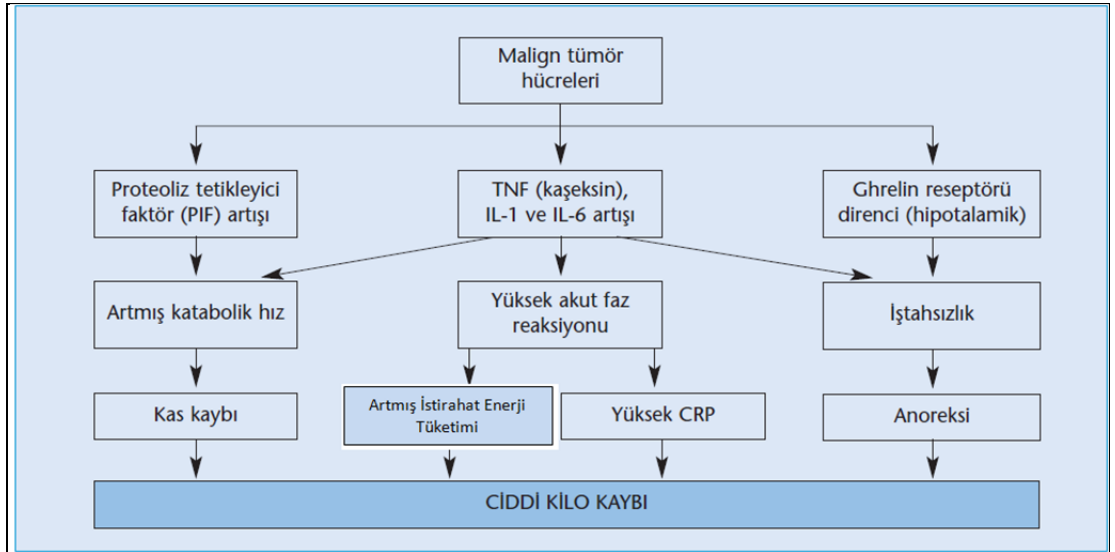
Kanser anoreksisi, oreksigenik sinyaller (NPY) ile anoreksigenik sinyaller (POMC) arasındaki dengenin bozulmasına bağlıdır (22). NPY, parasempatik uyarıyı artırır ve istirahat halindeki enerji tüketimini azaltırlar. POMC ise nöronların sempatik aktivitesini artırarak istirahat halindeki enerji tüketimini artırır. Jatoi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada anorektik hastalarda NPY seviyeleri kontrol gruplarına göre daha düşük bulunmuştur (23). Bu çalışmada son 2 ayda ciddi kilo kaybı olan 73 kanser hastasında serum NPY düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük düzeyde bulunmuş (466pg/ml' e karşın 560pg/ml, p=0.004). Ancak NPY seviyesi ile kaşeksi ciddiyeti arasında korelasyon bulunamamıştır.

Kanser kaşeksisinde rol alan potansiyel mediatörler hem vücut tarafından hem de tümörün kendisi tarafından üretilebilir. TNF alfa, IL1, IL6, silyer nörotrofik faktör (CNTF) ve interferon gama (INF-gama) bunlardan en çok üzerinde durulanlardır (24-30). Bu moleküllerin çoğu hayvan çalışmaları ile incelenmiş olup iştahı baskıladıkları ortaya konulmuştur. TNF alfa iştahın baskılanmasına ilave olarak lipolizde de artış ve ubikuitin-proteozom yolağı üzerinden proteoliziside arttırdığı gösterilmiştir. TNF alfa ve IL6'nın insanlarda kanser kaşeksisinde rol oynadığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte tersi yönde de çalışmalar literatürde mevcuttur (31-33). Kaşeksi patogenezinde olası yolaklar ve etkisi olan belirteçler şekil 1'de özetlenmiştir (33).

Bu çalışmaları inceleyecek olursak; Maltoni ve ark.'nın yaptığı çalışmada, CACS tanılı 61 hastada TNF alfa, IL1, IL6 ve INF gama bakılmıştır. Bu sitokinlerin kilo kaybının derecesi ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Sadece antropometrik ölçümler ve kreatinin düzeyi ile ters oranda bir ilişki bulunmuştur (31). Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve sitokin düzeyleri ile genel sağkalım

arasında ilişkiye bakılmamış olması bir eksiklik olarak görülmektedir. Scott ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise küçük hücreli dışı akciğer kanser (KHDAK) tanılı 21 hasta %5 kilo kaybı olanlar (12 hasta) ve olmayanlar (9 hasta) diye 2 gruba ayrılarak bu grupların serum C reaktif protein (CRP), IL6, albumin ve diğer hemogram parametreleri karşılaştırılmıştır. Kilo kaybı olan grupta serum CRP ve IL6 anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (32). Diğer bir çalışmada epitelyal over kanserli hastalarda IL1 ve TNF alfa kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak bu çalışmada kaşektik hasta grubu belirtilmemiştir (33). Daha yeni yayınlanan bir çalışmada ise farklı kanser türlerinden 83 hastada (47 erkek, 36 kadın) %5 ve daha fazla kilo kaybı olan hastalar ile kilo kaybı olmayan hastalarda serum IL1 beta, IL6, İnterlökin- 8 (IL8) ve TNF alfa düzeylerine bakılmıştır. Çalışmada bakılan bu sitokinlerin hepsi genel sağkalım ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiş ve kilo kaybı olanlarda da bu ilişki daha yüksek oranda saptanmıştır. Yazarlarca IL1 betanın diğer sitokinlere oranla daha iyi bir klinik korelasyonunun olduğu da belirtilmiştir (34).

**Şekil 1: Kanser Patogenezindeki Yolaklar ve Belirteçler (33)**



Bir takım genetik mutasyon veya değişikliklerde kanser hastalarında kaşeksi ile ilişkilendirilmiştir. IL1, IL6 ve İnterlökin-10 (IL10) genlerinde oluşabilecek tek nükleer polimorfizmi bu sitokinlerin düzeylerinde artış yaparak mide ve pankreas kanserli vakalarda kaşeksiye yol açabileceği gösterilmiştir (35). Örneğin 1082G allelindeki IL10'nun düzenleyici geni bulunmuş ve prokaşektik bir etkisi olduğu ortaya konmuştur (36,37). Benzer şekilde P selektin için C allelindeki rs6136

plimorfizminin kilo kaybına yol açtığı yeni ortaya konmuştur (38). Bu bulgular immun sistemin kaşeksi patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmekle birlikte henüz geniş bir genomik çalışma yapılmamıştır.

#### 2.1.5.1.1. TNF alfa

Kanser kaşeksisinden sorumlu tutulan proinflamatuvar sitokinlerin en tepesinde her zaman TNF alfa olmuştur. Kanser hastalarında kaşeksiye gidişte kronik inflamasyon önemli bir nedendir. Tümör büyümesi, apoptozdan korunma, anjiogenezis veya metastaz gelişiminde enflamasyon katkıda bulunur. TNF alfa ilk olarak kaşektik farelerde saptanmıştır (39). Deneysel olarak TNF alfa hem yağ dokusu hem de kas liflerinde diferansiasyonu baskılar (40,41) ve insülin direncinde artış yapar (42). Ayrıca miyotübül kültürlerinde yapılan çalışmalarda ubikuitin-proteozom yolağını engelleyerek ve E3 ligaz genini indükleyerek kas atrofisi yaptığı gösterilmiştir (43-45). Benzer sonuçlar, TNF alfanın yapısal homoloğu olan bir molekül ile de tespit edilmiştir, bu sitokin TWEAK olup E3 ligaz MuRF1 indüksiyonu ve sarkomerin kalın filamandaki yani miyozinde (MyHC) yıkım yaptığı saptanmıştır (46,47). Hayvansal birçok deneyde TNF alfanın kanser kaşeksisindeki rolü belli iken insanlarda bu rol halen tam aydınlatılamamıştır (48). TNF alfa adipositlerde lokalize aktive makrofajlardan salgılanır buda yağ dokusunun sitokin sentezindeki önemini göstermektedir ancak subkutan dokudan yapılan biyopsi sonuçları bu bulguları tam desteklememiştir (49). Sistematik olarak TNF alfanın kanser kaşeksisindeki rolü henüz net olarak bilinmemektedir. Ayrıca anti TNF antikollarının kanser kaşeksisinde yararı gösterilememiştir (50). Çalışma verileri TNF alfanın kaşeksi için asıl etken olmaktan ziyade kolaylaştırıcı bir faktör olabileceği tezini ortaya atmıştır.

TNF alfa ile ilgili bilmediklerimiz ise;

- Hangi kanser türlerinde daha çok artış olduğu bilinmiyor,
- Birebir kaşektik kanser hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırmalı çalışma yoktur,
- TNF alfanın kaşektik hastada sağkalım üzerine etkisi henüz bilinmemektedir.

#### 2.1.5.1.2. IL-6

Tek başına veya TNF alfa ile kombine olarak kaşeksiden sorumlu olabileceği düşünülen bu sitokin bazı kanser türlerince salınmakta olup bazen de konağın proinflamatuvar (IL1 gibi) sitokinlerince de tetiklenebilir. TNF alfa'ya nazaran kanserli hastalarda kilo kaybı ile daha fazla ilişkili bulunmuştur ve artmış IL6 düzeyleri azalmış sağkalımla da ilişkilendirilmiştir (51, 52). Hayvan deneylerinde tümör dokusu oluşturulan ratlarda IL6 varlığı kilo kaybına yol açarken tümör olmayan ratlarda ancak suprafizyolojik dozlarda kas dokusunda azalma yaptığı gösterilmiştir (53,54). IL6'nın lipid mobilizasyonunu veya iskelet kaslarında protein turnover'ını direkt olarak etkilediği insan ve hayvan çalışmalarında net olarak gösterilememiştir (51,55). Ancak aktive makrofajlardan salgılanıp kanser kaşeksisinde karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezini tetiklediği gösterilmiştir (56). IL6 membrana bağlı reseptörler aracılığıyla gp130 reseptörlerine etki eder. Buda JAK/STAT yolağını aktive ederek nükleustaki STAT proteinlerini aktive eder. IL6' ya karşı antikolar ile tedavi edilen akciğer kanserli hastalarda anoreksi, yorgunluk ve anemide düzelme sağlanmakla birlikte yağsız vücut kütlelerinde artış sağlanamamıştır (57).

#### 2.1.5.1.3. Tümör Spesifik Faktörler

Tümör dokusu tarafından salınan yağ dokusu mobilize edici faktör (LMF) diğer adıyla çinko-a2-Glikoprotein (ZAG) ve PIF katabolik ürünlerdendir. Ancak bu ürünlerin sitokinler gibi iştah üzerine olumsuz etkileri yoktur. Hayvan deneylerinde ise kilo kaybıyla ilişkilendirilmişlerdir (58). Yine PIF'in insan hepatositlerinde gen transkripsiyonunu arttırarak IL6, 8 ve CRP düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (59).

#### 2.1.5.1.4. Myostatin ve Aktivin

Kas büyümesini ve diferansiasyonunu inhibe eden TGF beta ailesinden bir protein olan myostatin, diferansiasyon büyüme faktörü-8 (GDF-8) olarakta bilinir. Hayvan çalışmalarında myostatin mutasyonunun iskelet kaslarında hipertrofi yaptığı gösterilmiştir (60). Sıklıkla iskelet kas hücrelerinde sentezlenir ve aktivin tip 2

reseptörleri aracılığıyla Alk-kinaz, Amad-2 ve Smad-3 transkripsiyon faktörlerini uyarır. Myostatinin aşırı ekspresyonu kaslarda atrofi yapmaktadır (61,62).

Myostatin gibi enflamatuar sitokinlerce uyarılan diğer TGF beta üyesi Aktindir. Aktin A iskelet kaslarında TNF alfa/TAK-1 yolağının aktivasyonu ile aktive olarak kas hipertrofisine yol açar (63). Bazı çalışmalarda kanser hastalarında artmış Aktin A düzeyleri saptanmış olup kemik metastazları ile anlamlı ilişkisi bulunmuştur (64). TGF beta ürünlerinin tek başlarına kanser kaşeksisi yapmadıklarının gösterilmesi bu proteinlerin beraber çalıştığı tezini akıllara getirmiştir (65). ActRIIb (aktivin 2 reseptör blokörü) yolağı myostatin ve aktivinin sentezinde temel noktayı oluşturur. Bu yolağın farmakolojik blokajı sadece kanser kaşeksisini engellemekle kalmamış aynı zamanda kanserin tetiklediği kardiyak atrofide düzelme sağlamıştır ve hayvanların genel sağkalımında da artış sağlamıştır. Bu küçük ancak önemli hayvan deney modeli bizlere kanser kaşeksisinin tedavisinde yeni umutlar doğurmuştur (66).

#### 2.1.5.1.5. Leptin ve NPY

İlk sinyal faktörü olarak tanımlanan leptin 7q31.3'de (7. kromozomun uzun kolunun 31.'ci bölgesi) lokalize bir hormondur. Leptin serbest halde yada leptin bağlayıcı proteine bağlı olarak plazmada dolaşır (67). Leptin büyük kısmı adipositler olmak üzere, plasenta, fetal doku, mide ve diğer dokularda da sentez edilebilen bir hormondur (68). Leptin reseptör aktivasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin enerji metabolizmasını düzenleyici etkilerine aracılık eden genler henüz tam olarak bilinmemektedir. Etkili faktörlerden birisi besin alımını potansiyel olarak uyanan ve sentezi leptin tarafından inhibe olan NPY' dir. NPY 36 aa'e sahip, pankreatik polipeptid ailesinde yer alan bir polipeptittir. NPY memelilerin beyin dokusunda; hipotalamus, hipokampus ve korteksinde yüksek konsantrasyonda bulunur. NPY' nin beslenme davranışı üzerinde güçlü bir uyarıcı etkisi vardır. Şişman hayvan modellerinin çoğunda NPY düzeyleri yüksek saptanmıştır. İntraserebroventriküler NPY infüzyonlarının normal hayvanlarda şişmanlığa neden olduğu gösterilmiştir. Leptinin eksik olduğu sıçanlarda ise NPY ve NPY mRNA konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. Bu hayvanlarda leptin verildiği zaman yiyecek alımı ile birlikte NPY

konsantrasyonları da azalmaktadır. Böylece NPY' nin leptin hormonunun etkisi için kritik bir rol oynadığı kanısına varılmıştır (67).

Hayvan deneylerinde rekombinant leptin ile tedavi sonucu vücut ağırlığının düştüğü ve vücut yağ yüzdesinin azaldığı gösterilmiştir (68). Dışarıdan leptin verilmesi bu farelerde hem hızlı ağırlık azalmasına hem de metabolik bozuklukların düzelmesine neden olmaktadır. Plazma leptin konsantrasyonları vücut kitle indeksi ve vücut yağı ile güçlü bir korelasyona sahiptir (69, 70). Son yıllarda yapılan çalışmalarda leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesinin yanı sıra ,immün fonksiyonu , angiogenezi, kemik oluşumunu, fertilitiyede regüle edebildiği gösterilmiştir (71).

Hem hayvan çalışmalarında, kanser kaşeksisi oluşturulan ratlarda hemde insanlarda yapılan çalışmalarda da kanser kaşeksisi olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre leptin düzeyleri daha düşük saptanmıştır (72- 73).Yine bu kaşektik kanser hastalarında artmış enflamatuvar sitokin düzeyleride leptinin azalmasına rağmen iştah artışı olmamasını açıklayabilir. Artmış enflamasyon muhtemelen hipotalamik leptin reseptörlerinde disregülasyona yol açmaktadır (72-75).

#### 2.1.5.1.6. Oreksin

Diğer adıyla hipokretin olarak bilinen bu molekül oreksin-A ve oreksin-B' den oluşup son zamanlarda ratların hipotalamusunda tanımlanan iki peptittir. 130 aminoasid içeren prekürsörü prepro-oreksinin proteolizi ile oluşur (76). Beslenmeyi uyarması nedeniyle iştah anlamında bir kelime olan “oreksin” ismi verilmiştir (77). Oreksin-A, OX1 ve OX2 reseptörlerinin her ikisine eşit affinite gösterir. Oreksin-B OX2 reseptörüne yaklaşık 10 kat daha selektiftir. Prepro-oreksin esas olarak hipotalamusta ve daha az olarak da testisler, adrenal bez ve myenterik pleksusta bulunur. Oreksin-A ve Oreksin-B ise hipotalamusta ve hipotalamus dışındaki santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde, adrenal bez ve ince barsaklarda gösterilmiştir. OX1 reseptörü esas olarak hipotalamus, locus ceureulus ve diğer beyin bölgelerinde ve ayrıca omurilikte tanımlanmıştır. OX2 reseptörü ise hipotalamus, korteks, omurilik ve bazı beyin çekirdeklerinde gösterilmiştir. Her iki reseptör santral sinir sistemi dışında mide gibi perifer dokularda da tanımlanmıştır (76). Yapılan araştırmalar sonucunda oreksinlerin kardiyovasküler ve nörohormonal işlevlerin düzenlenmesi ve uyku-uyanıklık döngüsünün modülasyonu, susama, nosisepsiyon



gibi birçok fizyolojik işleve katıldıkları gösterilmiştir (76-78). Ratların beyin ventriküllerine oreksin enjeksiyonu iştah artışına yol açtığı gösterilmekle birlikte insanlarda özellikle kanser kaşeksisi olanlarda oreksin düzeyleri ile ilgili yeterli bilgi yoktur.

#### 2.1.5.1.7. Galanin

İlk olarak domuz ince barsağından izole edilmiş 30 amino asitli bir peptiddir. Daha sonra çeşitli türlerin beyin ve periferal dokularında bulunduğu gösterilmiştir. Galaninin santral yolla uygulanması doymuş sıçanlarda besin alınımını artırır, tersine antisens oligonukleotidlerle veya antagonistlerle santral galanin seviyesinin azaltılması besin alınmasını azaltır (79). Oreksijenik etkisi NPY'den daha düşüktür ancak onun gibi leptin tarafından düzenlenir (80). Hipotalamik galanin seviyeleri yağ alımı ile de pozitif bir şekilde ilişkilidir. Galaninin G proteini ile eşleşen üç farklı reseptörü (GALP-1, GALP-2, GALP-3) tanımlanmıştır, ancak bunlardan hangisinin besin alınmasına aracılık ettiği bilinmemektedir (79). Kaşektik kanser hastalarında galanin düzeyleri ise henüz bilinmemektedir.

#### 2.1.5.1.8. TWEAK ve TRAF

TWEAK (TNF-Benzeri Zayıf Apoptoz İnhibitörü) multifonksiyonel bir protein olup TNF ailesinin bir üyesidir (81). 249 aminoasitli bir protein olup hem serbest formu hem de membrana bağlı kısmı aktivedir. Fibroblast büyüme faktörü -14'e bağlanarak görev yapar. TWEAK hücre yaşamı, proliferasyonu, angiogenez, migrasyon ve apoptozunda rol almaktadır (81). Ayrıca TWEAK'in anormal ekspresyonu otoimmün hastalıklar, renal hasar, nöral anormallikler, bazı kanser türleri ve kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (81,82). TWEAK kas dokusunda rejenerasyonda etkili bir rol oynadığı ve hasarlı kas dokusunda enflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (83). TNF reseptör ilişkili faktör (TRAF) proteini hem TNF ailesi ile hem de Tol/IL-1 ailesi ile de sinyal iletiminin olduğu proinflamatuvar sitokinlerin sentezi ile yakın ilişkili bir proteindir (84). Farelerde yapılan çalışmada TRAF 6 düşüklüğü, kanser kaşeksisi gelişimini engellemiş ve yeni bir tedavi hedefi olarak göze çarpmıştır (85).

#### 2.1.5.1.9. Testesteron

En önemli androjen reseptör ligandı olup insanlarda birçok fizyolojik fonksiyonda görev alır. Bu görevlerin başında cinsel fonksiyonlar, germ hücrelerin gelişimi gelmekte iken iskelet kası, yağ dokusu ve kemik dokularında anabolizan etki, hematopoez, koagulasyon ve enerji metabolizmasında da önemli görevleri vardır (86).

#### 2.1.6. Klinik Özellikler

Kanser kaşeksisi azalmış nutrisyon, progresif doku kaybı ve her 2 durumun tetiklediği kilo kaybı ile karakterizedir. Bir takım vücut değişiklikleri gözlenir.

- 1- Vücut kompozisyonunda değişiklik: Yağsız vücut kütleinde (YVK) azalma kanser kaşeksisi için olmazsa olmazlardandır. İleri evre solid organ tümörlü hastada hem yağ hem de YVK' de azalma olmakla birlikte, iskelet kas kütleindeki dramatik azalma çok daha belirgindir (11).
- 2- İstirahat halindeki enerji tüketiminde değişiklik: İstirahat hali enerji ihtiyacı (İHEİ) kanser hastalarında değişiklik gösterebilir. Akciğer kanseri, sarkomlar ve hematolojik malignitelerde bu ihtiyacın arttığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Yine bir çalışmada akciğer kanserli hastalarda %74 oranında artmış İHEİ bulunmuş ve bu hastaların %30'da %10'dan fazla kilo kaybı bulunmuştur (11).
- 3- Günlük diyetinde azalma veya intestinal emilimde azalma: Anoreksi ve zayıf oral alım kanser kaşeksisinde sık görülür. Bir çalışmada bu tip hastalarda günlük kalori alımı 300kcal/gün olarak bulunmuştur. Ayrıca kemoterapiye bağlı tat ve koku duyusundaki değişikliklerde oral alımdaki azalmayı arttırabilir (11). Bazı nonspesifik faktörlerde bu kötü beslenmeye katkı sağlar ki bunlar; kemoterapi veya radyoterapiye bağlı anoreksi, bulantı, kusma, disfaji veya abdominal ağrıya bağlı beslenme güçlüğü, abdominal distansiyona (konstipasyon veya asit) bağlı erken doyma, direk tümöre bağlı etkiler (malabsorbsiyon vb.) de oral alımda azalmaya katkısı olan diğer faktörlerdendir (17).

- 4- Beslenme metabolizmasında değişim: Birçok kanser hastasında hiperglisemi, hipertrigliseridemi, insülin metabolizmasında bozulma mevcuttur (86). Protein katabolizmasındaki artışta kaşektik hastada iskelet kaslarından aminoasit salınımını artırır ve negatif nitrojen dengesine yol açar. Artmış plazma aminoasit düzeyleride insülin direncine katkıda bulunur (11).

### 2.1.7. Tanı

Anoreksi iştah kaybı, erken doyma, tat duyusunda değişiklik ve bulantı ile birliktelik gösteren yeme isteğinde azalma hissidir. Görsel bir skala ile değerlendirilebilme özelliği klinik çalışmalarda yardımcı olmakla birlikte hafif düzeydeki değişiklikleri saptayamaması bu skalaların eksikliğidir. Anoreksi bazen enerji alımındaki azalma olarak tanımlansa da bu durumun mekanik bir probleme (örneğin disfaji) veya depresif bir duruma da bağlı olabileceği klinisyence akılda tutulmalıdır. Anket tarzı sorgulamalar günümüzde daha popüler bir hal almıştır (6,17).

Kaşeksi tanısı ise daha karmaşıktır, ayrıntılı bir anamnez ile birlikte iyi bir klinik muayeneyi de gerektirir (Tablo 2). Son zamanlardaki kilo kaybı ve anoreksi iyi sorgulanmalı, son aldığı kemoterapi veya radyoterapide tedaviye bağlı yan etkiler açısından anamnezde not edilmelidir (87). Kanser hastalarında kaşeksi tanımı için ise 2011’de “Lancet Onkoloji” de yayınlanan konsensus raporunda aşığıdaki kriterler benimsenmiştir (88). Kaşeksi progresif olarak fonksiyonel bozukluğa neden olan, konvansiyonel nutrisyonel destek ile tamamen düzeltilemeyen, yağ doku kaybı ile birlikte veya yağ doku kaybı olmaksızın iskelet kası kaybı olarak tanımlanmaktadır. Yine bu kriterler benimsenerek pre-kaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi tanımları literatürde yer bulmuştur (Şekil 2).

- Kanser tanısı olması,
- %5 kilo kaybı olması veya VKI<20 olanlarda %2 kilo kaybı veya sarkopeni saptanması
- Kilo kaybının son 6 ayda hastalık öncesi kilosuna göre %5’ten fazla olması ve bu kilo kaybının son birkaç ayda da devam etmesi.

**Şekil 2: Kanser Kaşeksi klinik safhaları ve tanı kriterleri.**



Fizik muayenede kas kaybı, yağ dokusunda azalma, genel halsizlik not edilmelidir. Aynı zamanda nutrisyonel durum, cilt kalınlığı ve kol kas çevresine de bakılmalıdır. Gastroknemius, rektus abdominalis, biceps kasları kaşekside daha hızlı kütle kaybının olduğu kaslar olup bunlara özellikle bakılmalıdır (87). Serum albumin, fibrinojen ve hematokrit düzeyleri kanser kaşeksi takibinde kullanılmakla birlikte kaşeksiye özel olmamaları akılda tutulmalıdır. Kısa yarı ömürlü proteinlerin ölçümü (transferin, transtiretrin), idrar kreatinin düzeylerine bakmakta sınırlı klinik bilgi vermektedir. Diğer serum belirteçlerine oranla serum CRP düzeyleri kanser kaşeksisini ile daha korele bulunmuştur (87). Vücut dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA) veya bioelektriksel impedans (BEİ) cihazı ile ölçümlerde vücut kas ve yağ dokusu hakkında fikir verir. Kaşektik hastada hem kas kütlesi hem de yağ dokusunda azalma gözlenir (9,13,87).

### 2.1.8. Vücut Kitle Endeksi

Vücut kilosunun kilogram cinsinden hesaplanarak, vücut boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen ve vücuttaki yağ miktarı ve yağ dışı kütle ile çok yakın korelasyonu olan bir endekstir (88). Dünya sağlık örgütü (WHO) sınıflamasına göre 18.5-24.9 arası değerler normal olarak kabul edilmekte, 18.5 altı değerler zayıf, 25 ve üzeri değerler ise kilolu kabul edilmektedir (89).

**Tablo 2: Kanser kaşeksisinde tanıya yardımcı parametreler.**

<b>Test</b>	<b>Bulgu</b>
<b>KLİNİK</b>	
*Vücut Ağırlığı	<i>Son 6 ayda istem dışı &gt;%5 kilo kaybı</i>
*Vücut Kas kütlesi	<i>Biceps ve Kuadriiceps kaslarında zayıflama</i>
*Gıda Alımı	<i>Anoreksi ve/veya beslenmede azalma</i>
*Yorgunluk	<i>Artmıştır</i>
*Hareket Kabiliyeti	<i>Genelde azalır</i>
*Yaşam Kalitesi	<i>Azalmıştır</i>
*Karnofsky performans durumu	<i>Azalmıştır</i>
<b>SERUM</b>	
*Serum CRP	<i>Artmıştır (akut faz cevabı)</i>
*Serum fibrinojen	<i>Artmıştır</i>
*Serum Hematokrit	<i>Azalmıştır (anemi)</i>
*Serum Albumin	<i>Azalmıştır</i>
<b>NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME</b>	
*İndirek Kalorimetri	<i>Artmış REE</i>
*DXA	<i>LBM'de azalma</i>

*CRP: C reaktif protein, REE: İstirahatteki enerji tüketimi,*

*DXA: Dual enerji X ışını absorpsimetresi, LBM: Yağsız vücut kütlesi*

### **2.1.9. Bazal Metabolizma Hızı ve Enerji İhtiyacının Ölçümü**

Kilo kaybı enerji alımında azalma, artmış kalori ihtiyacı veya her ikisi ile gerçekleşir. İstirahat halindeki gerekli olan enerji (REE) sedanter yaşam için gerekli olan enerji miktarıdır. Tümör tipi REE için temel belirleyici bir özelliktir. Akciğer ve pankreas kanserinde artmış REE söz konusu iken kolorektal ve mide kanserli hastalarda azalmış REE bulunmuştur (90,91). Pankreas kanserli hastalarda artmış REE akut faz

reaktanları ile ilişkilendirilmiş ve bu enerji ihtiyacındaki artış doku hasarı, enfeksiyon veya enflamasyona bağlı olabileceğini düşündürmüştür (91).

#### 2.1.9.1. Biyoimpedans Analizi (BİA)

BİA ile vücut kompozisyonu iki biyoelektriksel parametre kullanılarak (rezistans ve reaktans) indirekt olarak ölçülür. Basit şekilde insan vücuduna çok düşük düzeyde ve farklı frekanslarda elektrik akımı verilerek vücut suyu ve kompozisyonunu saptama prensibine dayanmaktadır. Biyoimpedans analizi indeksleri ile vücut sıvılarının miktarları ve hücre bütünlüğü tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Daha sonra vücut suyundan yola çıkılarak yağsız kitle saptanır. Elde edilen impedans değerlerinin sabit denklemlerde yerine konması ile vücut yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, vücut su yüzdesi (% TVS), vücut hücre kitlesi gibi vücut bileşenleri hesaplanabilmektedir. Dokuların elektrik akımını yansıtma ve soğurma özellikleri farklıdır. Nutrisyonel durum, hidrasyon durumu ve hastalıklar bu özelliklerin değişmesine neden olabilmektedir. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha az direnç oluştururlar. 50–200 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 5–25 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstrasellüler sıvı miktarını verirler (92).

BİA eşitliklerinin doğruluğunu saptamak için nötron aktivasyon analizi, hidrodansitometri, dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA), izotop dilusyon yöntemleri ve total vücut potasyumu ölçümü kullanılabilir (93,94). Ancak bu referans metodların her birinin çeşitli sınırlamalarının olduğu da unutulmamalıdır.

Yine klinik pratikte en sık kullanılan referans yöntemi DEXA'dır.

#### 2.1.10. Tedavi

Kanser kaşeksi sendromunun en iyi tedavi yöntemi kanserin küratif tedavisi olmakla birlikte bu çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle multisistematik bir yaklaşım ile hastaların beslenme durumları, kalori alımları gerek besinsel gerekse farmakolojik olarak desteklenmelidir (17).

#### 2.1.10.1. Hiperkalorik Beslenme

Klinik araştırmalarda enteral veya parenteral beslenme ile kanser kaşeksinin aşılabileceği ve malnütisyonun hafifletilmesi amaçlanmıştı. Ancak sadece hiperkalorik beslenme ile özellikle kas kütlesinde yeterli ve istenen artışların elde edilemediği birçok çalışma ile gösterildi (95, 96). Kemoterapi veya radyoterapi ile eř zamanlı total parenteral beslenmenin (TPB) yapıldığı randomize çalışmalarda hayal kırıcı sonuçlar ortaya çıkmıştır (13). TPB ile genel sağkalım üzerine katkı ortaya konmadığı gibi, kemoterapiye bağlı toksisitelerde de anlamlı azalma elde edilemedi. Bunlara ek olarak enfeksiyon sıklığında artış ve birtakım mekanik komplikasyonlar ortaya konulmuştur (13). Ancak bazı kanser türlerinde tedavinin tamamlanabilmesi için TPB veya PB gereklidir (örneğin özefagus kanserlerinde). Kaşektik bir kanser hastasında günlük kalori ihtiyacı ortalama 250-400 kcal olup ortalama 1kalori/ml'lik beslenmenin katabolizma sürecini durduramadığı gösterilmiştir. Bu hastalarda günlük en az 1.5 kalori/ml'lik beslenmeler kilo kaybını azaltmaktadır (97-99). Ancak bu kalori düzeyinde bile yağsız vücut kütlesinde artış sağlanamamıştır (99).

Evde enteral beslenme ise hem ekonomik olması hem de kolay uygulanabilirliği nedeniyle cezbedici bir yöntem olup, barsak florasında katkı sağlaması avantajlı bir durumu ortaya koymuştur (13,17). Özetle hiperkalorik beslenme mekanik obstrüksiyon gibi sınırlı durumlarda faydalı olmakla birlikte kanser kaşeksisinin tedavisinde tek başına yeterli değildir (13).

#### 2.1.10.2. Beslenme Danışmanlığı

Anorektik-kaşektik kanser hastalarında, beslenme danışmanlığı, yoğun bireysel beslenme durumunun değerlendirilmesi, katabolik sürecin hızlı değerlendirilmesini sağlayarak fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinde iyileşme sürecini hızlandırır. Yeme alışkanlığında sık sık ve az miktarlarda beslenme önerisi hastaların daha çok ve yeterli enerji alımını sağlayabilir. Hastalar keyifli bir ortamda yemek yemeye teşvik edilmeli ve yiyecek sunumuna da önem verilmelidir. Yağlı yiyeceklerden uzak

durma teşvik edilmeli çünkü yağlı beslenme hastalarda mide boşalmasını geciktirir ve erken doyma hissi vererek anoreksiye katkı sağlar. Aşırı sıcak yiyeceklerden de sakınılmalıdır (6).

### 2.1.10.3. Farmakolojik Destek

Kaşexsinin medikal tedavisinde 2 farklı yol üzerinde durulmaktadır (9).

#### 2.1.10.3.1. İştahın Arttırılması

**Progestinler:** Megestrol asetat ve medroksiprogesteron gibi sentetik progestinler bu konuda ilk çalışılmış ajanlardır. Kesin mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte, oreksijenik (iştah arttırıcı) bir peptid olan NPY üretimini arttırdığı, tirozin hidroksilaz (TrH) ve dopamin (D) aktivitesinde azalma yaparak iştahta artış yapabildiği gösterilmiştir. TrH ve D, NPY iletiminde negatif modülatörlerdir ve NPY2 reseptörlerinde down regülasyon yaparak, NPY' nin negatif feedback inhibisyonunu azaltır ve iştah artışını uyarırlar. Megestrol asetat günde 160 mg ile 1600 mg dozda, medroksiprogesteron ise 300-4000 mg gün dozda uygulanır (19-21). Maltoni ve arkadaşlarının yaptığı 15 klinik çalışmayı içeren meta-analizde, yaklaşık 2000 hasta yüksek doz progestin kullanmış. Progestin alan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak iştahta artış saptanmış (odds oranı 4.2 kat, %95 CI) ve yine kilo alımında da anlamlı bir artış sağlanmakla birlikte (PR 2.66, %95 CI) bu oran umulduğu kadar yüksek değildi (100). Daha yeni yapılan bir meta-analizde ise megestrol asetat kullanımı plaseboya göre benzer sağkalım verileri sunarken, iştahta ve kilo alımında anlamlı artış sağladığı gösterildi. Ancak aynı analizde megestrol asetatın hayat kalitesinde de anlamlı düzelme sağlayamadığı gösterilmiştir (101).

Megestrol asetatta negatif çalışmalarda mevcuttur. Örneğin akciğer küçük hücreli kanseri olan 243 hastada yapılan megestrol asetat çalışmasında kemoterapi kolunun birine megestrol asetat eklenmiş diğer grup ise sadece kemoterapi verilmiştir. Günlük 800mg megestrol asetat alan grupta kemoterapi cevabı da daha düşük bulundu (%65' e karşın %80 sadece kemoterapi kolu). Ayrıca megestrol asetat kolunda daha düşük sağkalım ve daha fazla tromboembolik olay ve ödem saptandı (102). Özetlenecek olursa dikkatli olmak ve yakın takip şartıyla progestinler kaşektik



hastalarda, iştah artışı daha fazla olmak üzere kilo artışı da yapmaktadır ancak bu pozitif sonuçlar maalesef sağkalım katkısı sağlamamaktadır.

**Kannabinoidler:** Marujana leptin ilişkili kimyasal bileşiklerden olup iştah artışını stimüle eder ve hipotalamik kannabinoid -1 reseptörlerini uyarır. Dronabinol oral sentetik bir tetrahidrokannabinol türevi olup kemoterapiye bağlı bulantı kusma tedavisinde kullanımı vardır. Dronabinolün kanser hastalarında iştah artışı yaptığı bilinmekle birlikte yan etki profili ve doz titrasyonunun zorluğu bu ilacın klinik pratiğe girmesini zorlaştırmıştır. Ayrıca kaşektik kanser hastalarında henüz karşılaştırılmalı çalışması bulunmamaktadır (103).

**5-HT 3 Antagonistler:** Siproheptadin serotonin antagonisti olup iştah artışı yapar. Oral formu olup 8mg günde 3 kez önerilir. Diğer antiserotinerjik ajanlar ise ondansetron ve mirtazapindir (104). Mirtazapin tetrasiklik bir antidepresan olup ilk olarak depresyon tedavisinde kullanılmıştır (105). Bu ajanların kanser kaşeksisinde etkinliği gösterilememiştir hatta yan etki nedeniyle bu hasta profilinde iştah arttırıcı amaçlı kabul görmemiştir (104).

**Steroidler:** Kortikosteroidlerin antiemetik, iştah artışı, öforik etkisi ile anoreksi tedavisinde kullanımı vardır. Deksametazon 0.75 mg günde 4 kez kullanım şekli, metilprednizolon 16mg günde 2 kez, prednizolon 5-10mg günde 2 kez kullanımı vardır (106).

**Diğer ajanlar:** Ghrelin oreksijenik bir peptid olup mide hücrelerinden salgılanır, büyüme hormon seviyesinde artış yaparak iştahı stimüle eder. Melarkotin-4 (MC4) antagonistleri kaşeksi tedavisinde anoreksi tedavisinde kullanımı olup leptin bağımlı ve bağımsız farklı 2 yoldan iştahı stimüle eder (107,108).

#### 2.1.10.3.2. Metabolik Bozukluğun Düzeltilmesi

Pentoksifilin, bir metilksantin türevi olup, fosfodiesteraz inhibisyonu ile TNF inhibisyonu ve gen transkripsiyonunu baskılar (9). Talidomid kanser hastalarında antiinflamatuvar etkisiyle kullanıma girmiş olup TNF üretimini baskılamaktadır. Kullanım şekli geceleri 100mg/gündür (109). Ancak Reid ve ark.'nın yaptığı meta-analizde thalidomidin kanser kaşeksisinde etkinliği gösterilememiştir (110).

Anti-sitokin antikorları ve sitokin reseptör antagonistleri veya solüble reseptörler ilgi çekici sonuçlar doğurmuştur. Etanersept ileri evre kanserli 12 hastada docetaxel tek ajan 43mg/m<sup>2</sup> veya docetaksele ilave 25mg subkutan haftada 2 kez uygulanmış. Docetaxel ile birlikte kullanımında daha az yorgunluk ve daha yüksek tolerabilite ortaya konmuştur (111).

Antiinflamatuvar sitokinler veya anabolik sitokinler, IL-15 gibi, ratlarda kas kütlesinde artış yaptığı gösterilmişti (9). Ancak bu ajanların kaşekside rutin kullanımları henüz pratiğe girmemiştir.

#### 2.1.10.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Anabolik steroidler kas kütlesinde ve vücut ağırlığında artış sağlarlar. Fliksomesteron oral anabolik steroid olup 15mg/gün kullanımı iştah artışı, fiziksel aktivitede artış ve az miktarda da kilo artışı sağlamıştır (106).

Beta 2 adrenerjik agonistler, formoterol gibi, kas dokusu üzerine önemli etkileri vardır. Kas proteolizisini inhibe ederek ve sentezinde artış yaparak etki ederler. Formoterol uygulanması mRNA sentezini baskılar ve ATP- ubikuitin bağımlı proteolizisi inhibe ederek gastrokinemius kasında artış yapmıştır (112).

Beta blokerlerde istirahat enerji ihtiyacını azaltarak kaşekside olumlu etki yapabilirler. Kalp yetmezliği olan hastalarda Beta bloker tedavilerin kilo artışı yapması bu bulguyu desteklemektedir (112).  $\omega$ -3-Poliunsatüre yağ asitleri ( $\omega$ -3-PUFA), balık yağında bolca olup tümör büyümesinde inhibisyona yol açtığı gösterilmiştir (9). Eikosapentanoik asit (EPA) kas dokusunda yıkımı baskılayarak TNF ve IL1 üzerine antisitokin etkiside mevcuttur (113). Dallanmış zincirli amino asitler (DZAA), lösin, izolösin ve valin, nitrojen dengesini sağlamada katkı yaparak protein metabolizması üzerine olumlu etki yaparlar (17).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, indometazin ve siklooksijenaz inhibitörleri) prostaglandin sentez inhibisyonu yaparak tümör büyümesi üzerine etkileri olur. Nitrik oksit inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında ise kilo kaybında azalma, kas yıkımını engelleme gibi etki gösterirler (113,114).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ise TNF alfa düzeylerinde düşme sağlayarak kilo kaybını önleyebilirler (112).

Anti anemik ilaçlar (eritropoetin) hematokrit artışı yaparak metabolik ve egzersiz toleransında artış yaparlar (9).

ATP veya kreatininin direk kullanımı da katabolizmayı durdurabilir (9).

Anti-miyostatin umut verici yeni bir ajandır. Kaşeksiyi tetikleyen ve bir transforme edici büyüme faktörü (TGF beta) olan miyostatini antagoniste edererek bu amaçla kullanılabileceği düşünülmüştür (115).

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği (ESPEN)'nin onkoloji pratiğinde beslenme önerileri Şekil 3'te özetlenmiştir (33).

Tüm yukarıda bahsedilen ilaçların birçoğu klinik pratikte yer bulmamıştır. Özetle kaşektik kanser hastasında megestrol asetat ve steroidlerin kullanımı uygun hasta seçiminde önerilmektedir.

### **2.1.11. Prognoz**

Normal bir insanda %15 ve daha fazla kilo kaybı fizyolojik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar, %30 ve daha fazla kayıpta ise ölüm kaçınılmaz bir durum haline almaktadır. 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 açmaktadır. Zayıf hastalarda kemoterapi yanıtı daha kötü ve toksisite de daha fazla bulunmuştur (87) (Tablo 3). Erken evre hastalarda bile kaşeksi prognoz üzerine olumsuz etkiye sahiptir. Evre 1 renal hücreli kanser hastalarında yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağkalım kaşeksisi olan grupta %55, normal kilolu grupta ise %75 olarak bulunmuştur (87). Yine baş boyun kanserlerinde %10 ve daha fazla kilo kaybı mortaliteyle ve rekürrens riski ile ilişkilendirilmiştir (17).

### Şekil 3: ESPEN Enteral Nutrisyon Rehberi: Onkoloji

Öneri	Kanıt derecesi	Öneri	Kanıt derecesi
Kanser hastalarında nutrisyon değerlendirilmesi sık sık yapılmalı ve eksik saptandığında nutrisyon desteğine erkenden başlanmalıdır.	C	Kemoterapi sırasında rutin enteral nutrisyonun, tümörün kemoterapiye yanıtı üzerine etkisi yoktur ve kemoterapiyle ilgili istenmeyen etkilere sahip değildir. Bundan dolayı faydalı görülmemektedir.	C
Enteral nutrisyonun tümör büyümesi üzerine etkilerini gösteren güvenilir veriler mevcut değildir. Bu nedenle bu gibi teorik kaygılar, tedaviye başlamada etki etmemelidir.	C	Kök hücre nakli sırasında rutin enteral nutrisyon uygulaması tavsiye edilmemektedir.	C
Yetersiz nutrisyon mevcutsa veya hasta yedi günden uzun süre yemek yiyemeyecekse nutrisyon tedavisine başlanmalıdır.	C	Oral alım azalmışsa belirli durumlarda parenteral nutrisyon tüple beslenmeye tercih edilebilir (örn. immüno-kompromize ve trombositopenik hastalarda enteral tüp takılmasına bağlı artmış enfeksiyon ve kanama riski).	C
Yetersiz gıda alımı (> 10 gün boyunca tahmin edilen enerji sarfiyatının < %60'ı) varsa veya olası ise enteral nutrisyona başlanmalıdır.	C	İnkütabl hastalarda, hasta kabul ettiği ve terminal dönem başlamadığı sürece kilo kaybını minimize etmek için enteral nutrisyon ver	C
Yetersiz besin alımına bağlı kilo kaybeden hastalarda nutrisyon durumu korumak veya geliştirmek için enteral nutrisyon verilmelidir.	B	Yaşamın sonu çok yaklaştığında hastaların çoğu açlık ve susuzluğunu bastırmak için minimal miktarda gıda ve çok az suya ihtiyaç duyar.	B
Ciddi nutrisyon riski altındaki hastalar, cerrahi girişimleri ertelenmek zorunda kalsa bile büyük cerrahiden 10-14 gün önce başlanan nutrisyonel destekten fayda görmektedir.	A	Dehidratasyona bağlı gelişen konfüzyon durumlarını önlemede düşük miktarda sıvı yardımcı olabilir.	B
Terapiye bağlı kilo kaybının ve radyasyon tedavisinin aksamasını önlemek için yoğun diyet danışmanlığı ve oral nutrisyonel destek (ONS) kullanılarak besin alımı artırılır.	A	Terminal hastalarda hastane ve ev ortamında subkütan olarak infüze edilen sıvılar faydalı olabilir ve aynı zamanda ilaç uygulamaları için aracı olabilir.	C
Radyasyon tedavisi sırasında rutin enteral nutrisyon endike değildir.	C	Normal şartlarda standart formüller kullanılır.	C
Uygun olan her durumda enteral yol tercih edilir.	A	Kök hücre nakli sırasında glutamin veya ökosapentaenoik asitin enteral uygulanması yetersiz veri nedeniyle tavsiye edilmemektedir.	C
Preoperatif enteral nutrisyona tercihan hastaneye kabulden önce başlanmalıdır.	C	Sistemik inflamasyon varlığında inflamasyon yanıtının değiştirilmesinde nutrisyon girişimlerinin yanında farmakolojik girişimler de tavsiye edilmektedir.	C
Yutkunmayı bozan obstrüktif bir baş/boyun veya özefagus kanseri varlığında veya ciddi lokal mukozit beklendiğinde tüple beslenme kullanılır.	C	Kaşektik hastalarda iştah açma, metabolik bozuklukları düzenleme ve yaşam kalitesindeki bozulmayı önlemek için steroidler ve progestinler önerilmektedir.	A
Radyo- ve radyokemoterapi sırasında tüple beslenme transnazal veya perkütan yollarla uygulanabilir.	C	Steroidler yan etkileri ve faydaları tartılarak sadece kısa dönemli olarak kullanılmalıdır.	C
Radyasyon nedeniyle oluşan ağız ve özefagus mukoziti nedeniyle bir perkütan gastrotomi (PEG) tercih edilir.	C	Progestin tedavisi sırasında tromboz riski göz önüne alınmalıdır.	C
Omega-3-yağ asitleri ile ilgili olarak randomize klinik çalışmalarda elde edilen kanıtlar çelişkili/ tartışmalı olduğundan nutrisyon durumu veya fiziksel fonksiyonun iyileştiğine dair kesin bir sonuca ulaşmak mümkün değildir. İlerlemiş kanserde omega-3 yağ asitlerinin sağkalımı artırması olası gözükmemektedir.	C	Büyük cerrahiye girecek tüm hastalara nutrisyon durumlarından bağımsız olarak beş-yedi gün önceden başlayarak tercihan immün modüle edici madde (arjinin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler) içeren preoperatif enteral nutrisyon kullanılmalıdır.	A

Kanser hastalarının nütrisyonel taraması hemen her vizitte yapılmalı ve belirti saptandığında vakit kaybetmeden tedavi başlanmalıdır.	C	Gastrointestinal sistemin disfonksiyonel olduğu hastalarda, yaşam beklentisi iki-üç ayın üzerindeyse, parenteral tedavinin performansı veya hayat kalitesini artıracacağı bekleniyorsa ve hasta bu tip bir beslenmeden yanaysa TPN önerilebilir.	C
Pratik olarak günlük kalori ihtiyacı yatacak hastalarda 20-25 kcal/kg/gün, ayakta hastalarda 25-30 kcal/kg/gündür.	C	Gıda alımı azalmış ve kilo kaybı olan inkürabl kanser hastalarında enteral beslenme mümkün olmadığında TPN tedavisi faydalı olabilmektedir.	B
Kısa süreli parenteral nütrisyon (TPN) desteği verilecek hastalarda standart ürün kullanılabilirken uzun süreli tedavi verilecek hastalarda nonprotein enerjinin $\geq$ %50 olacak şekilde lipid içerikli solüsyonlar tercih edilmelidir.	C	Kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda ciddi mukozitis, dirençli kusma ve ileus varlığında TPN tedavisi verilebilir.	B
Kanserli hastada TPN verilmesi amacı; kaşeksi gelişiminin önlenmesi, antitümör tedavi tolerabilitesinin artırılması, bu tedavilerin yan etkilerinin azaltılabilmesi ve hayat kalitesinin artırılabilmesidir.	C	Kök hücre nakilli hastalarda TPN'ye ne zaman başlanması gerektiği konusunda net bilgi yoktur. Günlük ihtiyaçlarının %50 ve üstünü enteral yolla alabildikleri durumda TPN kesilebilir.	C
Gastrointestinal sistemi faal olanlarda tek başına TPN uygulanması doğru kabul edilmemektedir.	A	Kök hücre nakilli hastalar glutamin içerikli TPN'den faydalanabilirler.	B
Ciddi mukozitis ve radyasyon enteriti olanlarda uygulanabilir.	C	TPN ile kanser hücrelerine de besin öğeleri taşıyor olsa da bunun sağkalım üzerine olumsuz etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla TPN endike olduğunda kanseri beslerim düşüncesi olmamalıdır.	C
Son 10 gündür ihtiyacı olan günlük kalori miktarının $<$ %60'ını alabilenlerde enteral beslenmeye ek olarak başlanması önerilmektedir.	C	Oral veya enteral gıda alımı normal olanlara verilmesi önerilmemektedir.	A
Perioperatif dönemde ihtiyacı olanlara enteral nütrisyon uygulaması mümkün olmadığında TPN verilmesi önerilmektedir.	A	Sistemik inflamasyon varlığında tüm vücudun protein anabolizma ihtiyacının karşılanması sadece nütrisyonel destekle olmamaktadır, bu nedenle kısa süre içinde farmakolojik girişimlerle inflamasyonun azaltılması da gerekmektedir.	C
Malnütrisyonu olan hastalarda veya tedavi sırasında bir hafta ve üstünde beslenme problemi yaşayacaklarda enteral nütrisyon mümkün değilse TPN verilmelidir.	C	İnsülinin önemli pozitif rolü olduğuna dair veriler mevcutken n-3 yağ asitleri hakkında yeterli kadar bilgi yoktur.	C
Normal beslenebilenlerde TPN önerilmemektedir.	C	Kemoterapi, radyoterapi veya kombinasyon tedavisi sırasında rutin TPN uygulaması önerilmemektedir.	C

Bülent Saka: İç Hastalıkları Dergisi 2010; 17: 17-25

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

<b>Tümör tipi</b>	<b>Kilo kaybı yok</b>	<b>%0-5 kayıp</b>	<b>%5-10 kayıp</b>	<b>&gt;%10 kayıp</b>	<b>P değeri</b>
KHDAK	20	17	13	11	<0,01
Prostat	46	30	18	9	<0,05
Kolorektal	43	27	15	20	<0,01

KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya daha önceden kanser tanısı olan ancak takiplerinde yeni bulgu olarak kaşeksi saptanan ve vücut kitle indeksi <20 olan toplam 46 hasta dahil edilmiştir. Bilinen herhangi bir kronik hastalığı ve kilo kaybı olmayan 34 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Yine kontrol grubuna alınan hastalarda geçirilmiş gastrointestinal sistem operasyonu, yeme alışkanlığında son zamanlarda değişiklik, depresif duyu durumu, düzenli ilaç kullanımı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi gibi özelliklerde dışlanmıştır. Çalışmamız Mayıs 2011 ve Şubat 2013 arası dönemde Bülent Ecevit Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniği'nde yapılmış olup tüm hastalardan sözlü ve yazılı onamlar alınmıştır. Çalışmamız Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı'na etik kurul onayı alındıktan sonra ve 2012-20-00-16 nolu çalışma onayından sonra gerçekleştirilmiştir.

Vücut kilosu kilogram cinsinden hesaplanarak, vücut boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi (VKI) tüm hastalarda hesaplandı. VKI 20.0-24.9 arası değerler normal, 20 altı değerler zayıf, 25 ve üzeri değerler ise kilolu olarak kabul edilmiştir.

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 olma kriterleri aranmıştır.

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Kanser tanısı olması,
- 2- Vücut kitle indeksinin 20'nin altında olması,
- 3- Kilo kaybının kanser tedavi sürecinde gelişmesi.
- 4- Kilo kaybının son 6 ayda hastalık öncesi kilosuna göre %5'ten fazla olması ve bu kilo kaybının son birkaç ayda da devam etmesi.

### Çalışma dışında bırakılma kriterleri:

- 1- Kanser tanısı konulduğu anda VKI<20 olması,
- 2- Hipertiroidizm saptanması,
- 3- Dekompanse kalp yetmezliği,
- 4- Kansere bağlı gerçekleştirilen operasyon sonrası başlayan kilo kaybının tedavi sürecinde de devam etmesi.
- 5- Kemoterapi protokolü dışında steroid kullanan hastalar,
- 6- Tanı anında fizik muayenede ödem ve asit saptanması,
- 7- Tanı anında anamnezde ve fizik muayenede enfeksiyon şüphesi ve bulgusu olması,
- 8- Akciğer grafisi ve tam idrar tahlilinde enfeksiyon bulgusu saptanması.

### **3.2. Biyokimyasal Ölçümler**

Serum IL1 $\beta$ , IL1 $\alpha$ , IL6 ile TNF  $\alpha$  düzeyleri ticari olarak temin edilen Boster (Fremont, CA, USA) markalı ELISA kitleri ile ölçüldü. Serum Oreksin A, galanin, TWEAK ve TRAF-6 düzeyleri ticari olarak temin edilen Cusabio (Wuhan, China) markalı ELISA kitleri ile ölçüldü. Serum NPY düzeyleri ise Raybio (Norcross, USA) 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.

### **3.3. 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 söylendi. Cihaz tarafından VKİ, vücut yağ yüzdesi, protein miktarı, yağsız vücut kütlesi, BMH, metabolizma yaşı ve beden yoğunluğu otomatik olarak hesaplandı.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**



Tanımlayıcı ve temel veriler, normal dağılım gösterenlerde ortalama ve standard sapma ve normal dağılım göstermeyenlerde medyan ve düşük- yüksek aralık olarak belirtildi. Grup karşılaştırmalarında, yine veri dağılımına göre parametrik test olarak Student's t-test veya non-parametrik Mann- Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım analizi cox analizi, sürekli değişkenler arası ilişki ise çoklu regresyon analizi ile araştırıldı. Tüm *P* değerleri çift-yönlü olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalarda SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında,  $p < 0.05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız; 46 kanser kaşeksi tanısı olan hasta ile normal kilolu ve sağlıklı 34 kişilik bir kontrol grubundan oluşmaktaydı. Kaşeksi grubunda 36 erkek, 10 kadın hasta, kontrol grubunda ise 24 erkek ve 10 kadın bulunmaktaydı ve iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.6$ ). Her iki grup arasında yaş, beyaz küre, karaciğer fonksiyonları açısından da anlamlı fark yoktu. Kontrol grubu ile kaşeksi grubunun genel özellikleri tablo 4’te belirtilmiştir. Vücut kitle indeksi beklenildiği gibi kaşeksi grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (16.0’a karşı 23.1,  $p=0.0001$ ). Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde her 2 grup arasında belirgin bir fark gözlenmemekle birlikte, kaşeksi grubunda anemi, hipoalbuminemi ve alkalen fosfataz ile LDH yüksekliği dikkat çeken parametrelerdi.

Kaşeksi grubundaki hastaların komorbid hastalıklarına bakıldığında 7 hastada hipertansiyon, 4 hastada kronik obstruktif akciğer hastalığı, 3 hastada diyabet ve 2 hastada kalp yetmezliği mevcut iken bu hastalıkların hepsi kontrol altında olup ilaç tedavisi ile takip altındaydı. Kontrol grubunda ise bilinen komorbid hastalık yoktu.

**Tablo 4: Kanser kaşeksi olan hastalar ile kontrol grubunun genel özellikleri.**

	<b>Kanser Kaşeksi Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p değeri</b>
	<b>Ortalama (SD)</b>	<b>Ortalama (SD)</b>	
N	46	34	
Yaş	60.9 (14)	57.9 (12)	0.2
E/K	36/10	24/10	0.6
VKİ	16 (2.1)	23.1(1.2)	0.0001
WBC, /uL	7750 (4000)	10000 (4500)	0.06
Hb, gr/dl	11.3 (1.8)	12.8 (0.9)	0.001
PLT,mm <sup>3</sup>	277000 (12000)	265000 (11000)	0.48
AST, U/L	32 (21)	29 (23)	0.54
ALT,U/L	24 (14)	18 (9)	0.19
Kre,mg/dl	1.01(0.3)	0.99 (0.33)	0.46
LDH, U/L	249 (210)	113 (51)	0.002
Alb, g/dL	3.0 (0.7)	3.86 (0.6)	0.0001
Protein, g/dL	6.6 (0.9)	8.9 (1.1)	0.001
ALP, U/L	174 (136)	30 (13)	0.0001
Glukoz,mg/dL	108 (38)	101 (11)	0.11

E:Erkek, K:Kadın, VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: Standart sapma, PLT: Trombosit sayısı

WBC: Beyaz küre sayısı, Hb:Hemoglobulin, AST:Aspartat amino transferaz, ALT: Alanin amino transferaz. Kre: Kreatinin, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Alb: Albumin, ALP: Alkale fosfataz.

Kaşeksi etyolojisini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada bakılan sitokin ve hormonal parametreler; serum testesteron, serbest testesteron, IL1 alfa ve beta, IL6, TNF alfa, oreksin, galanin, NPY, TRAF 6, TWEAK ve serum CRP' dir. Kaşeksi grubunda serum CRP, IL1 alfa, IL6, TNF alfa, TRAF6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum testesteron, TWEAK, oreksin-A ve NPY düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı (Tablo 5). Serum testesteron düzeyleri cinsiyetlere göre yeniden bakıldığında kaşektik kadınlarda ortalama 141 ng/dL iken kontrol grubundaki kadınlarda ortalama 312 ng/dL (p=0.002), kaşektik erkeklerde ortalama 173 ng/dL ve kontrol grubundaki erkeklerde ise ortalama 515 ng/dL (p=0.0001) olarak bulundu ve her iki cins için kaşekside anlamlı olarak daha düşük bulundu. Serbest testesteron düzeylerinde ise her 2 çalışma grubu gibi erkek ve kadın cinsi arasında anlamlı fark yoktu (p değeri erkeklerde 0.6, kadınlarda 0.053).

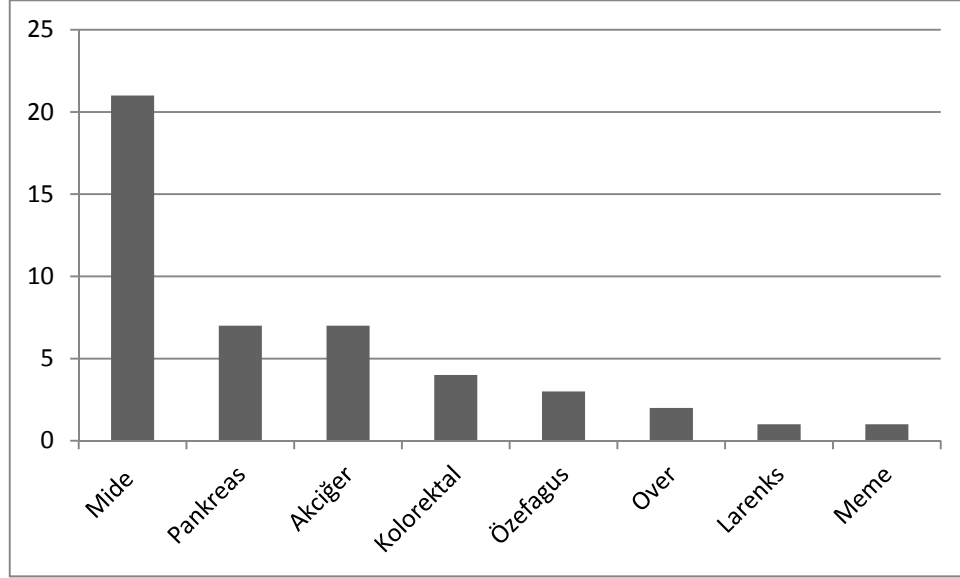
**Tablo 5: Her iki grup arasında sitokin ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması**

	<b>Kanser Kaşeksi Grubu Ortalama (SD)</b>	<b>Kontrol Grubu Ortalama(SD)</b>	<b>P değeri</b>
N	46	34	
CRP, mg/L	83 (25)	4 (2.6)	0.0001
IL-1 alfa, pg/ml	14 (9.9)	9.9 (7.5)	0.0337
IL-1 beta, pg/ml	3.68 (0.8)	3.59 (0.7)	0.6
IL-6, pg/ml	16.5 (4)	5.7 (3.6)	0.0001
TNF alfa, pg/ml	15.9 (7.1)	12 (5.2)	0.008
NPY, ng/ml	0.175 (0.05)	0.21 (0.02)	0.0001
Oreksin-A, ng/ml	0.96 (0.2)	1.2 (0.3)	0.0001
Galanin, pg/ml	16.2 (6.9)	15.9 (5.6)	0.8
TRAF-6, ng/ml	0.87 (0.4)	0.72 (0.12)	0.029
TWEAK, pg/ml	726 (346)	823 (256)	0.015
Testesteron, ng/dL	166 (155)	455 (281)	0.0001
Serbest Testesteron, pg/ml	4.95(1.2)	7.39 (2.3)	0.14

CRP; C reaktif protein, IL: İnterlökin, TNF; Tümör nekroz faktör, NPY; Nöropeptid Y, TRAF; TNF reseptör ilişkili faktör, TWEAK; TNF-benzeri zayıf apoptoz inhibitörü

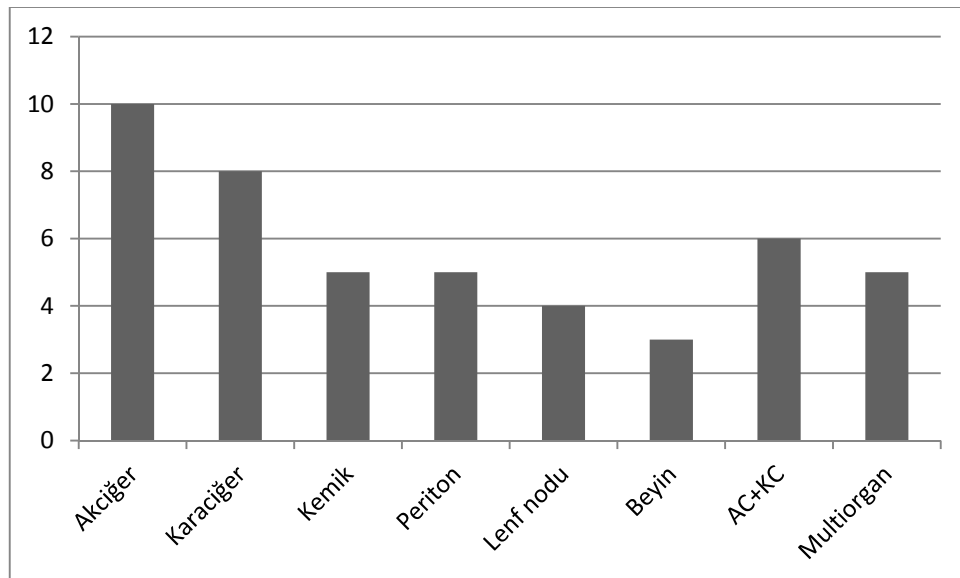
Kaşeksi grubunda en fazla görülen kanser türü 24 hasta ile mide-özefagus, 7 hasta pankreas, 7 hasta akciğer, 4 hasta kolorektal, 2 hasta over ve kalan 2 hastanın biri meme ve diğeri larenks kanseriydi (Şekil 4).

**Şekil 4: Kanser kaşeksi saptanan hastaların tümör tiplerine göre dağılımları.**



46 hastanın hepsi kaşeksi tanısı konulduğu anda metastatik durumdaydı. Metastaz bölgeleri şekil 5'te belirtilmiş olup en sık metastaz yerleri akciğer ve karaciğerdi.

**Şekil 5: Kaşektik hastaların metastaz bölgeleri ve sıklığı.**



Biyoelektiriksel impedans analizi TANİTA cihazı ile yapılmış olup bakılan parametreler; vücuttaki yağ dokusu, protein miktarı ve sıvı miktarının yüzde cinsinden değerleri, BMR ve BMR'nin kiloya oranı ölçülmüştür. Kaşektik hastalarda kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı olarak yağ oranı daha düşük, protein oranı ve yağsız vücut kütlesi de daha yüksek saptandı. Bazal metabolizma hızına bakıldığında ise kaşektik hastalarda BMR daha düşük bulunmuştur (Tablo 6' da TANİTA parametreleri ve *P* değerleri özetlenmiştir). Değerler cinslere göre tekrar karşılaştırıldığında gerek erkek cinsinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında, gerekse kadın cinsinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında tüm parametreler arasında anlamlı fark mevcuttu.

**Tablo 6: Kaşektik hastalarda ve kontrol grubunda biyoimpedans analiz sonuçları ve karşılaştırılması.**

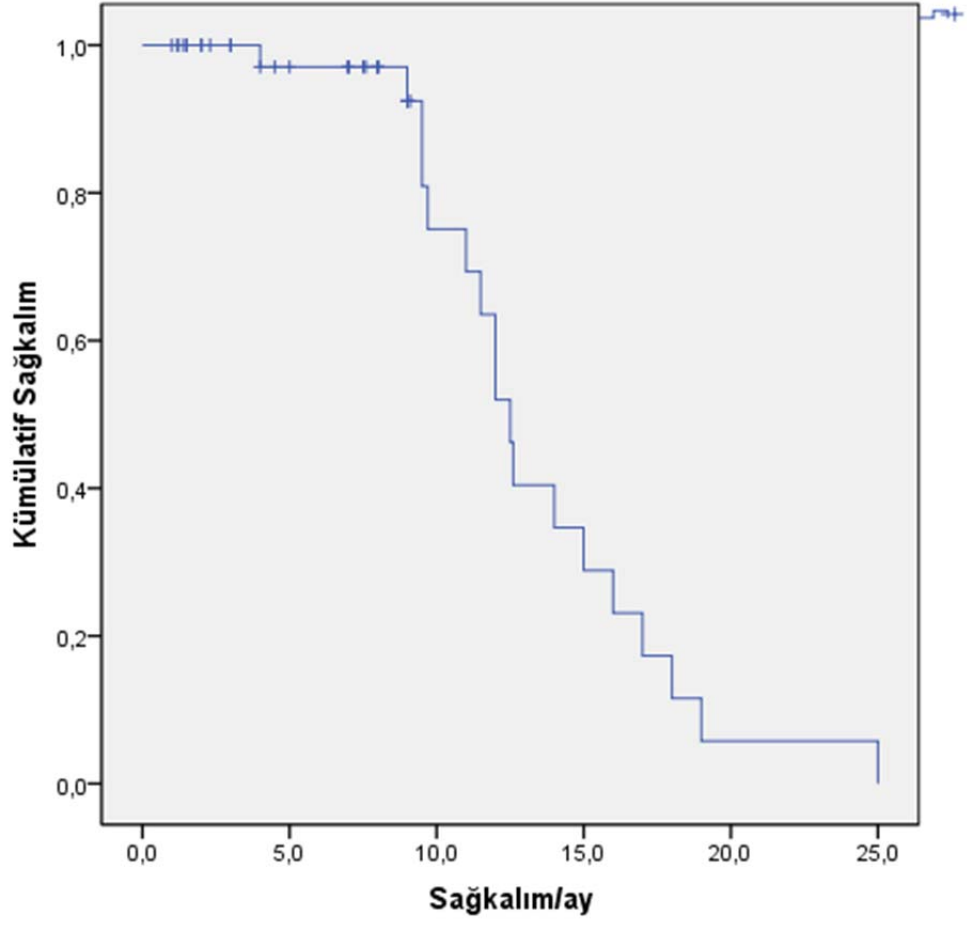
	<b>Kanser Kaşeksi Grubu Ortalama (SD)</b>	<b>Kontrol Grubu Ortalama(SD)</b>	<b><i>P</i> değeri</b>
N	46	34	
Erkek/Kadın	36/10	24/10	0.6
Yağ, %	9.3 (5.9)	20 (7.4)	0.0001
Sıvı, %	66 (4.5)	58 (6.2)	0.0001
Protein, %	18.4 (1.2)	15.5 (1.6)	0.0001
Yağsız Vücut Kütlesi, %	90.3 (6)	79 (7.8)	0.0001
BMR/Kilo	24.2 (1.2)	22.2 (1.1)	0.001
BMR, kCal	1170 (182)	1625 (274)	0.0001

BMR: Bazal metabolizma hızı

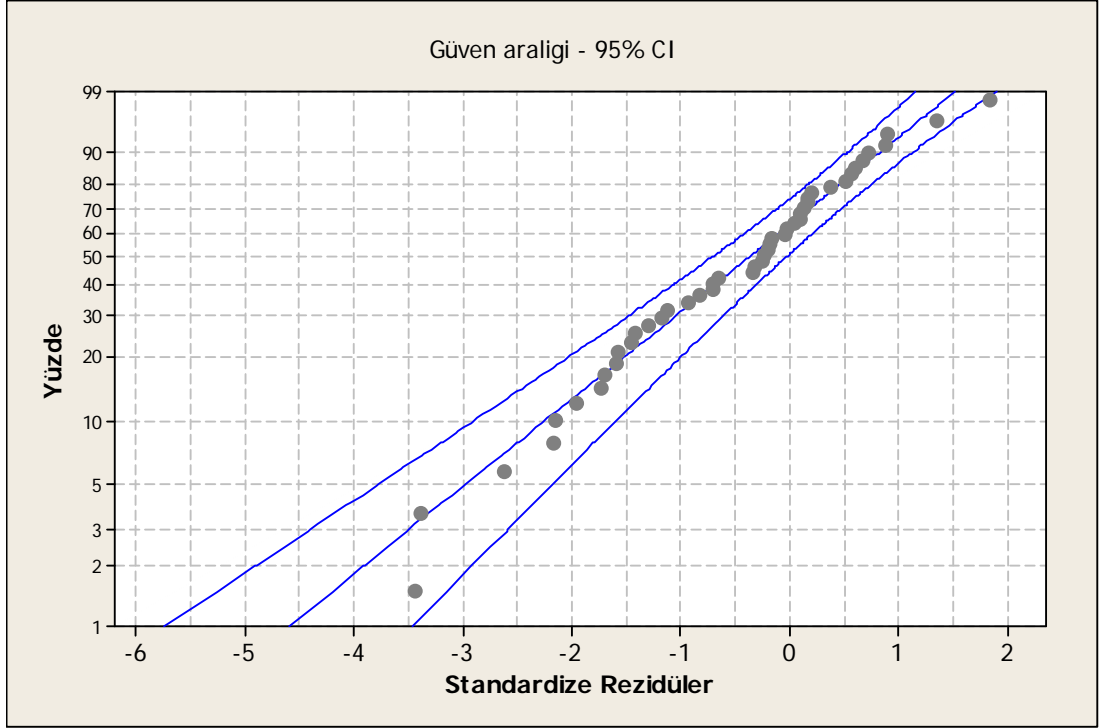
Kaşeksi tanısı konulduktan sonra hastaların ortanca sağkalımı 8 (1-25) aydı (Şekil 6). Çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında; genel sağkalım ile VKİ, serum CRP, albumin, LDH ve TRAF-6 düzeyleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır (Tablo 7).

OS-kaşeksi = “- 19,4 - 0,0177 CRP - 3,16 TRAF6 (ng/ml) + 2,49 Albumin+ 0,00911 LDH + 1,42 BMI” olup  $R^2$  %65.1 olarak bulundu. Parametrelerin hepsi normal dağılım göstermekte olup lineer regresyon analizi için uygun bir model oluşturdukları görülmüştür. Kanser kaşeksisi saptanan hastaların sitokin ve hormonal parametrelerin dağılımları Şekil 7’de gösterilmiştir.

Şekil 6: Kaşeksi grubunun genel sağkalım eğrisi.



**Şekil 7: Genel sağkalım ve parametrelerin dağılım grafiği.**



**Tablo 7: Multiple regresyon analizinde genel sağkalıma anlamlı etkisi olan parametreler.**

Değer	Coef (katsayı)	P değeri
VKI	1.2222	0.009
CRP	-0.017423	0.0001
TRAF-6	-3.205	0.017
Albumin	2.1488	0.001
Laktat Dehidrogenaz	0.010579	0.001

VKI: Vücut Kitle İndeksi, CRP: C reaktif protein, TRAF: TNF reseptör ilişkili faktör.

Regresyon analizinde genel sağkalıma istatistiksel anlamlı olarak etkisi olan parametreler VKI, TRAF-6, LDH, Albumin ve CRP düzeyleriydi. Kanser türleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece TRAF-6 ile kanser türü arasında anlamlı ilişki bulundu ( $P=0.02$ ). TRAF düzeylerinin en düşük olduğu değerler akciğer ve mide

kanseri iken (0.74ng/ml ve 0.76 ng/ml sırasıyla), pankreas ve kolorektal kanserlerinde dahil olduğu diğer kanser türlerinde anlamlı olarak daha yüksekti (0.97 ng/ml ve 1.22 ng/ml sırasıyla). Aynı şekilde VKI, TRAF-6, LDH, Albumin ve CRP düzeyleri ile metastaz bölgeleri arasında anlamlı ilişkisi bulunmadı (TRAF-6 için p=0.06, ALP için p=0.8, Alb için p=0.75, LDH için p=0.6, CRP için p=0.09 ve VKI için p=0.33).

Kaşeksi grubunda 25 hasta kaşektik iken 21 hasta refrakter kaşeksi safhasındaydı (Tablo 8). Refrakter kaşeksi grubunda serum CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek iken (p= 0.001), serum testesteron ve IL1 alfa düzeyleri de anlamlı olarak daha düşük bulundu (p=0.0001 ve 0.05 sırasıyla).

Refrakter kaşeksi hastalarında genel sağkalıma etkisi olan parametreler araştırıldığında ise; serum CRP, testesteron ve TNF alfa düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değerleri sırasıyla 0.0001, 0.0001 ve 0.0017). CRP yüksekliği ile serum testesteron ve TNF alfa düzeylerinin düşük olması refrakter kaşeksi için bir risk faktörü olarak bulundu. Çoklu lineer regresyonun denklem eşitliği “OS-kaşeksi = 3,38 - 0,0154 CRP + 0,0260 Testesteron + 0,105 TNF alpha (pg/ml)” olup denklemin R<sup>2</sup> %76 olarak bulundu.



**Tablo 8: Kaşeksi ile Refrakter kaşeksi hastalarının karşılaştırılması**

	<b>Kanser Kaşeksi Grubu Ortalama (SD)</b>	<b>Refrakter Kaşeksi Grubu Ortalama (SD)</b>	<b>P değeri</b>
N	25	21	
Yaş	58 (13)	64 (15)	0.18
VKİ	16.5 (1)	15.6 (1)	0.017
LDH, U/L	220 (119)	282 (180)	0.3
Alb, g/dL	3.09 (0.7)	2.9 (0.77)	0.45
ALP, U/L	190 (127)	156 (110)	0.4
CRP, mg/L	34 (14)	130 (45)	0.001
IL-1 alfa, pg/ml	17 (11)	10 (5)	0.017
IL-1 beta, pg/ml	3.4 (0.4)	3.9 (0.9)	0.012
IL-6, pg/ml	17.4 (8)	15.4 (5.4)	0.7
TNF alfa, pg/ml	17 (7)	14 (7)	0.12
NPY, ng/ml	0.17 (0.02)	0.17 (0.01)	0.9
Oreksin-A, ng/ml	0.94 (0.2)	0.99 (0.3)	0.5
Galanin, pg/ml	14.8 (5)	17.9 (8)	0.13
TRAF-6, ng/ml	0.77 (0.12)	0.99 (0.5)	0.07
TWEAK, PG/ml	731 (310)	719 (330)	0.9
Testesteron, ng/dL	219 (170)	83 (45)	0.0001
Serbest Testesteron, pg/ml	3.4 (1.2)	6.8 (2.4)	0.06

VKİ: Vücut kitle indeksi, SD:Standart sapma, LDH: Laktat Dehidrogenaz, Alb:Albumin, ALP:Alkale fosfataz. CRP; C reaktif protein, IL: İnterlökin, TNF; Tümör nekroz faktör, NPY; Nöropeptid Y, TRAF; TNF reseptör ilişkili faktör

## 5. TARTIŞMA

Kanser kaşeksisinin etyopatogenezinde enflamasyon ve hormonların rolünü araştırdığımız bu çalışmada; serum testesteron, serbest testesteron, IL1 alfa ve beta, IL6, TNF alfa, oreksin, galanin, NPY, TRAF 6, TWEAK ve serum CRP düzeyleri ile biyoimpedans analizi bakıldı. Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde her 2 grup arasında belirgin bir fark gözlenmemekle birlikte, kaşeksi grubunda anemi, hipoalbuminemi ve alkalen fosfataz ile LDH yüksekliği dikkat çeken parametrelerdi. Kaşeksi grubunda serum CRP, IL1 alfa, IL6, TNF alfa, TRAF-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum testesteron, TWEAK, oreksin-A ve NPY düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı. Çalışmadaki en önemli bulgularımız ise kaşeksi tanısı konulduktan sonra hastaların ortanca sağkalımı 8 (1-25) aydı ve çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında; genel sağkalımla ile VKİ, serum CRP, albumin, LDH ve TRAF-6 düzeyleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır. Yine diğer bir önemli bulgu, refrakter kaşeksi grubunda serum testesteron, TNF alfa ve CRP düzeyleri önemli bir yer tutmaktaydı.

Kaşeksi uzun süre boyunca kanserin yan etkisi sanılmış olup azalmış fiziksel fonksiyon, kanser tedavisine tolerans ve azalmış genel sağkalım ile karakterize bir durumdur. Kanser hastalarında kilo kaybı maalesef yeterince farkındalık yaratmamış, değerlendirilmemiş ve tedavisi için kafa yorulmamış bir konu olarak durmaktadır (88). Ancak son yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmakta ve kaşeksinin etiyolojisi ve tedavisi yoğun araştırılmaktadır. Kanser hastasında kas kaybı başladıktan sonra süregelen bir katabolizma, performans durumunda gerileme, tedaviye yanıtız bir süreç ve klinik kötüleşme ile karşımıza çıkmaktadır (116). Bu sürecin başlaması hastaların palyatif bakımla karşı karşıya kalmasına ve maalesef primer kanser tedavisinden uzaklaşmaya yol açmaktadır. İşte kaşeksi tanısı kadar bu sürecin ne zaman ve nasıl başladığının saptanması, gerek erken destek gerekse önleyici yeni tedavi hedeflerinin oluşturulması için çok önemlidir.

Devam eden bir katabolizma sürecinde negatif bir enerji ve protein metabolizması 3 farklı ancak iç içe geçmiş yolla organize edilmektedir. Bu yollar;

enerji alımının azalması (anoreksi, kansere bağlı sebepler vs.), sistemik enflamasyon ve metabolik anormalliklerdir. Çalışmamızı tasarlarken bu 3 yolak üzerinde durmayı amaçladık.

- 1- Enerji alımına etkisi olabilecek faktörlerin ve anoreksinin patogenezi için serum oreksin-A, galanin ve NPY düzeylerine bakıldı.
- 2- Enflamasyon durumunu araştırma amaçlı; serum CRP, IL1 alfa ve beta, TNF alfa, IL6 düzeylerine bakıldı.
- 3- Sistemik metabolik değişiklikler; serum TRAF-6, TWEAK, Testesteron ve serbest testesteron düzeylerine bakılarak araştırıldı.

Çalışmamız gerek kaşeksi için olası tüm mekanizmaların araştırılması gerekse de kaşektik hastalarda sağkalım verilerini de içermesi sebebiyle literatürdeki ilk çalışmadır.

Kanser hastalarında pro-enflamatuar sitokinlerin üretimi sistemik bir enflamasyonu tetikleyerek akut faz yanıtı oluşmasına yol açar (117). Artmış katabolizma ilave olarak albumin sentezinde azalma, iskelet kaslarında atrofiyede yol açar. Artmış akut faz reaksiyonu hipermetabolizma ve artan katabolizma ile ilişkiliyken CRP gibi bazı akut faz reaktanları immun cevabın düzenlenmesi ve özellikle kanser hastalarında kötü prognostik bir faktör olarak kabul görmüştür (118). CRP kanser hastalarında daha önce defalarca çalışılmış olup, kanserli hastalarda sistemik enflamasyonun güçlü bir belirteci olduğu, anoreksi, hipermetabolizma, kilo kaybı ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119-120). 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 bir çalışmada ise 405 ileri evre kaşektik kanser hastasında serum CRP düzeyi >15mg/L olan hastalarda genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur (risk oranı 2.2 kat, p<0.05) (121). Bu çalışmadaki hastaların tanıları kolorektal, mide, pankreas, safra yolları ve diğer kanserlerden oluşmakta olup tek bir kanser türü olmaması da CRP'nin tüm kanser türlerinde güvenle kullanılabilceğini desteklemiştir. Ancak bu çalışmada hasta grubunun VKI' leri 23 (±3.6) olup kaşeksi dışı hastalarda muhtemelen mevcuttu. Akciğer kanserli ve kaşektik olmayan hastalarında dahil olduğu bir çalışmada, serum CRP düzeyleri ile

beslenme durumunu değerlendiren mini nutrisyon anketi (MNA) arasında anlamlı ilişki bulunmuş ancak CRP ile sağkalım arasında istatistiksel anlam bulunamamıştır (122). Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri ile kanser kaşeksi hastalarının sağkalımı arasında istatistiksel anlamlı olacak şekilde negatif bir korelasyon bulduk. IL1, IL6 ve TNF alfa gibi diğer enflamatuar belirteçleride kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık ancak bu belirteçlerin kaşektik hastalarda sağkalıma etkisinin gösterilmemesi enflamatuar belirteçlerden CRP' nin en önemli olanı olabileceğini ortaya koydu. Yine refrakter kaşeksi hastalarının serum CRP yüksekliğinin sağkalımında da etkisinin olduğu literatürde ilk defa bizim çalışmamızla gösterildi. Bu bulgu kaşeksi sürecinden refrakter kaşeksiye gidişte CRP'nin güvenilir bir belirteç olabileceğini ve yükselen CRP'nin kaşeksi hastalarının takibinde kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilebileceğini göstermektedir.

Serum albumini 65 kDa ağırlığında bir protein olup %50 total plazma protein içeriğini oluşturur. Sağlıklı bir insan karaciğerinde günde 10-15 gr albumin sentezlenir. Bu sentezlenen miktarın %40'da vasküler alanda kalır. Yarılanma ömrü 15-19 gün olan albuminin besin alımı, insülin, onkotik basınçla sentezi dengede tutulur (123). Albuminin birçok fizyolojik fonksiyonu bulunmaktadır, antioksidan etki, anti-enflamatuar etki, onkotik basınç dengesi bunların başlıca olanlarından (124). Kanser hastalarında ilk dönemlerde kompensatuar olarak artan albumin sentezi sonraki dönemlerde malnutrisyon ve enflamasyon artışı sebebiyle azalmaktadır (125). Tümör dokusunda veya tümöre yanıt olarak oluşan IL6 karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezini arttırmakta ve bu sentez için kullanılan aminoasitlerin diyetle yerine konmaması halinde kas yıkımı başlamaktadır ve IL6 artışı hipoalbuminemiye yol açmaktadır (126). Yine TNF artışı vasküler permeabilite artışı yaparak albuminin vasküler alan dışına kaçmasına ve hipoalbumineminin derinleşmesine katkı sağlayabilir (126). Erken evre kanser hastalarında albumin düşüklüğü genelde yoktur ancak ileri evre kanser hastalarında albuminin düşmeside bu proteinin kanser hastalarındaki prognostik önemini ortaya koymaktadır (127,128). Yeni sayılabilecek bir derlemede literatürde 59 çalışma sonucu derlenmiş ve yaklaşık 10000 gastro-intestinal sistem kanser tanılı, 2200 akciğer kanseri, 2000 meme, over kanserli ve yaklaşık 1500 hasta da diğer kanser türlerinden oluşmakta olup toplamda yaklaşık 15700 kanser hastası incelenmiştir. Tüm kanser türlerinde serum albumin yüksekliği iyi prognostik, düşüklüğü ise kötü prognostik bir risk faktörü olarak

bulunmuştur (128). Bizim çalışmamızda da kaşektik hastalar kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük albumin değerlerine sahipti ancak alt grup analizinde refrakter kaşeksi ile kaşeksi hastaları arasında albumin değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Buda hipoalbumineminin kaşeksi gelişirken belirgin bir prognostik değer olduğunu ancak kaşeksinin derinleşmesinde bu anlamının diğer prognostik faktörler kadar önde olmadığını ortaya koymaktadır.

TRAF protein, hem TNF ailesi ile hem de Tol/IL-1 ailesi ile de sinyal iletiminin olduğu proinflamatuvar sitokinlerin sentezi ile yakın ilişkili bir proteindir (84). TRAF ailesi sitoplazmik proteinlerden olup, apoptozun negatif kontrolünü ve sağkalımla ilişkili fonksiyonları üstlenmiştir (129). Kanser kaşeksisinin mekanizması halen tam olarak aydınlatılamamış olup iskelet kaslarındaki atrofik süreç üzerinde durulmaktadır. Ubikuitin-proteozom bağımlı yolak adenozin trifosfat bağımlı olup bu yolağın aktivasyonu kas dokusunda özellikle miyofibriller proteinlerin yıkımında önemli bir rol oynamaktadır (130). Bu mekanizmalarda TRAF-6'nın rolünü araştırmak için yapılan yeni bir çalışmada 102 mide kanser tanısı olan ve aynı zamanda kaşeksi nedeniyle kas atrofisi olan bu hastalardan kas biyopsisi yapılarak kas dokusundaki TRAF-6 ekspresyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda atrofik kas dokusunda TRAF-6 ekspresyonu anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada TRAF -6 düzeyleri ile de kanser evresi, serum albumin düzeyleri ve kilo kaybının derecesi ile de ilişkili bulunmuştur (131). Yine bu çalışmada ubikuitin ekspresyonunda atrofik kaslarda anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ve araştırmacılar tarafından yapılan yorumda; TRAF-6 ekspresyonu ubikuitin aktivitesine katkı sağlayarak kas atrofisinde önemli bir rol aldığını ancak kesin mekanizmalar ve prognostik önemi içinde daha fazla çalışmanın gerekliliğini belirtmişlerdir (131). Çünkü gerek fizyolojik gerekse patolojik kas atrofisinin kontrolünü sağlayan iki mekanizma ubikuitin proteozom ve otofaji-lizozomal sistem yolaklarıdır (131). Farelerde yapılan çalışmada TRAF 6 sentezi baskılanmış ve bu farelerde kaşeksi gelişimi engellemiştir, bu önemli bulgu araştırmacılar tarafından kaşeksi hastalarında TRAF6'nın yeni bir tedavi hedefi olabileceğini ortaya koymuştur (85). Şu ana kadar literatürde kanser kaşeksi tanısı olan hastalarda serum TRAF-6 düzeyleri bakılmamıştır. Bu bağlamda bizim çalışmamız bu konuda bir ilk olup, kaşektik kanser hastalarında serum TRAF-6 düzeylerinin kaşeksi olmayan sağlıklı kontrollere

göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca TRAF-6 düzeyleride kaşektik hastalarda sağkalımla ilişkili bulundu. TRAF-6 düzeyleri arttıkça sağkalımında azaldığı ortaya kondu. Bizim çalışmamızda yine TRAF düzeylerinin en düşük olduğu kanser türleri akciğer ve mide kanseri iken (0.74 ve 0.76 sırasıyla), pankreas ve kolorektal kanserlerinde dahil olduğu diğer kanser türlerinde serum TRAF-6 düzeyleri daha yüksekti (0.97 ve 1.22 sırasıyla). Buda ileride TRAF-6 bazlı muhtemel bulunacak tedavinin pankreas ve kolorektal kanserlerinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Alkalin fosfataz bir hidrolaz enzimi olup kemik, karaciğer, bağırsak tarafından sentezi yapılır. Bazı çalışmalarda serum ALP'nin tümör ilişkili bir antijen olabileceği, tedavi takibinde yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte birçok dokuda sentezlenmesi ve tümör progresyonunun kemik, karaciğer ve barsaklarla ilişkili olması da bu kaniya yol açmış olabilir (132-134). Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 533 nazofarenks kanserli hastada tedavi öncesi ALP yüksekliğinin sağkalımla anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur (135) ve bu ilişki tümör çapı arttıkça daha da artmaktaydı. Yine farklı kanser türlerinin incelendiği ve 53 çalışmanın analiz edildiği bir derlemede sağkalım ve prognoz ile tümöre bağlı ve tümör dışı sebeplerin prognostik önemi araştırılmış ve bu araştırmada serum ALP ve LDH yüksek olan hastalarda genel sağkalım daha düşük bulunmuştur (136). Laktat dehidrogenaz enzimi hücre sitoplazmasında bulunur ve beş farklı izoenzimi (LDH1-LDH5) mevcuttur. Kalp, karaciğer, iskelet kası, böbrek ve eritrositlerde en yüksek miktarda iken akciğer ve beyin dokusunda ise daha düşük konsantrasyonlarda bulunur (137). Serum LDH ve ALP yüksekliği kanser hastalarında prognostik olmakla birlikte özellikle serum LDH'nin kaşektik hastalarda da prognostik olduğunu ortaya koyduk. Kanser türü ile LDH ve ALP arasında korelasyon bulamamamızda bu prognostik önemin kanser türünden ziyade metastatik durumdan kaynaklanacağını desteklemektedir.

Normal şartlarda hipotalamusta yer alan arkuat nükleusun özelleşmiş nöronları gıda alımını dengelemekle görevlidir. Adipoz doku, sindirim organları ve metabolik durumla ilgili arkuat nükleusa gelen bilgiler değerlendirilerek gıda alımı dengelenir. Leptin, kolesistokinin ve peptit Y enerji alımını inhibe ederken, insülin ve ghrelin enerji alımını aktive etmektedir. Enerji eksikliği halinde anoreksijenik POMC/CART (pro-opiomelanocortin/cocaine-amphetamine-regulated transcript)

nöronlar inhibe olur, profajik NPY/AgRP (nöropeptit Y/ agouti-related protein) aktive olarak yeme isteği oluşturur. Tümöre karşı bir immun yanıt olarak salgılanan IL1, IL6 ve TNF $\alpha$  arkuat nükleustaki nörokimyasal dengeyi bozar. Sitokinler POMC/CART nöronları aktive ederek doyumluk hissi oluşturur, NPY/AgRP nöronları inhibe ederek iştahı baskılar (18). NPY'nin beslenmeyi arttıran en güçlü peptid olduğu görülmüş ve diğer etkilerinin ortaya konulmasından sonra birçok hayvan deneyi yapılmıştır. Bu çalışmalarda NPY'nin hem kendisi hem de bazı diğer peptidler aracılığı ile iştah artışı yaptığı ortaya konmuştur. NPY sisteminin anorektik farelerde bozulduğu, intrahipotalamik NPY enjeksiyonunun ise farelerde bu beslenmeyi arttırdığı gösterildi (138-140). IL1 betanın serebral ventriküllere direk enjeksiyonu farelerde NPY düzeylerini baskıladığını göstermiştir (141). NPY'nin birçok hayvan çalışması olmakla birlikte literatürde kaşektik kanserli hastalarda yapılmış yeterli çalışması bulunmamaktadır. Çocuklarda yapılmış bir çalışmada 23 kanser tanılı çocukta serum NPY düzeylerinin kemoterapi süresince anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (142). Baş ve boyun tümörü ve Hodgkin dışı lenfoma tanısı olan 30 erişkin hastada serum leptin ve NPY düzeylerinin tedavi ile değişimlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise serum NPY düzeyleri tedavi öncesi sağlıklı kontrol grubu ile benzer bulunmuş ve tedavi sonrasında da anlamlı bir değişiklik göstermemiştir ancak bu çalışmadaki hastalar kaşektik değildi (143). Bugüne kadarki çalışmalarda NPY'nin iştah ile ilişkisi bilinmekle birlikte kanser kaşeksisindeki rolü net olarak aydınlatılamamıştır. Bizim çalışmamız ise bu konuda NPY'nin kanser kaşeksisinde anlamlı olarak azaldığını ancak kaşeksinin derecesi ile örneğin refrakter kaşeksi ile kaşeksi arasında fark olmadığını gösterdi. NPY'nin kaşektik hastalarda artması beklenirken bizim çalışmamızdaki bu sonuç daha önceden alınmış olan kemoterapilere bağlı olabileceği gibi diğer sitokinlerin inhibitör etkilerinden de kaynaklanmış olabilir. IL1 betanın farelerde bu etkisi gösterilmişti ancak biz IL1 beta düzeyine de bakmıştık ve kaşektik kanser hastalarında IL1 beta kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermemişti ancak diğer sitokinlerden IL1 alfa, TNF alfa ve IL6 anlamlı olarak kaşektik hastalarda daha yüksekti. Bu da insanlarda muhtemelen IL1 betadan ziyade diğer sitokinlerin NPY üzerine daha fazla inhibitör etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca NPY düzeyinin kaşektik hastalarda genel sağkalım ile anlamlı ilişkisinin olmaması bize bu peptidin asıl etken olmaktan ziyade yardımcı bir etken olabileceğini gösterdi.

Oreksin ise hipotalamusta iştah arttırıcı etkisi yanında uyanıklık ve enerji tüketimini arttırıcı etkisinde olan ve NPY' den sonra keşfedilmiş bir nörotransmitterdir. İştah üzerine etkilerinin belirlenmesinden sonra hayvan deneyleri ile etkileri araştırılmıştır (144). Farelerin lateral ventriküllerine bolus oreksin enjeksiyonu doza bağımlı olarak iştahı arttırdığı bulunmuştur (145). Ancak kaşeksik hale getirilen farelerde oreksin ekspresyonunda anlamlı değişiklik gözlenmemişken obez farelerde obez olmayanlara göre pre-pro oreksin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuş ve oreksinin NPY' den bağımsız olarak iştahın düzenlenmesinde rol alabileceği belirtilmiştir (146-147). Bugüne kadar kaşeksik kanser hastalarında serum oreksin düzeylerine bakılmamıştı ve bizim çalışmamız bu konuda literatürdeki ilk verileri içermekte olup serum oreksin düzeylerinin kaşektik kanser hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğunu ancak bu düşüklüğün sağkalım açısından bir etkisi olmadığını gösterdik. Muhtemelen diğer enflamatuvar sitokinlerin artışı serum oreksin düzeylerinde baskılanmaya yol açmakta ve bu düşüklük kanser hastalarında kaşeksiden daha çok uyku-uyanıklık ve mood üzerine negatif etkilere yol açmaktadır. TWEAK multifonksiyonel bir protein olup TNF ailesinin bir üyesi olup fibroblast büyüme faktörü-14' e bağlanarak görev yapar. TWEAK hücre yaşamı, proliferasyonu, angiogenez, migrasyon ve apoptozunda rol almaktadır (81). Yine TWEAK ekspresyonu meme, karaciğer ve kolorektal kanserlerde gösterilmiş olup anti tümör etkisinin de olabileceği belirtilmişti (148). Bu gün için TWEAK' in tümör dokusunda üretildiği ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu kabul edilmekte olup kaşektik kanser hastalarında serum TWEAK düzeyleri bilinmemektedir. Bizim alışmamızda serum TWEAK düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik kaşeksiden ziyade muhtemelen hastalarımızın ileri evre kanser olmalarına bağlanabilir.

Kanser hastalarında kaşeksi tanımı için ise 2011' de yayınlanan konsensus raporuna göre; VKİ 20' den küçük olması veya VKİ<20 olanlarda %2 kilo kaybı veya sarkopeni saptanması, kilo kaybının son 6 ayda hastalık öncesi kilosuna göre %5' ten fazla olması ve bu kilo kaybının son birkaç ayda da devam etmesidir (88). Yine bu kriterler benimsenerek pre-kaşeksi, kaşeksi ve refrakter kaşeksi tanımları literatürde yer bulmuştur. Kanserli olguların %30-80' inde hastalık seyri içinde kilo kaybı ortaya çıkar. Kilo kaybı miktarı ve gelişim süresi, etkilenen dokuya, tümör tipine, büyüklüğüne ve çoğalma hızına göre değişiklik gösterir. Mide ve pankreas



tümörlerinde kilo kaybı çok daha hızlıdır. Hasta çoğunlukla ileri evrede aşırı kilo kaybı ile başvurur. Bunları akciğer, prostat ve kolon kanseri izler (33). Bizim çalışmamızda da mide ve pankreas kanseri en sık görülen kanser türü iken VKI' leri açısından tümör türleri arasında ise anlamlı fark yoktu ancak refrakter kaşeksi hastalarının yaklaşık %60' ı mide kanser tanılıydı. Bu durumda mide kanserinin refrakter kaşeksi için diğer kanser türlerine göre daha fazla risk taşıdığını ortaya koydu. Refrakter kaşeksi daha güncel bir tanım olup kaşeksi durumundan refrakter kaşeksiye gidiş ve bu süreçteki prognostik-prediktif faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamız bu anlamda da bir ilk olup serum CRP yüksekliği ile TNF alfa ve testesteron düşüklüğü refrakter kaşeksi hastalarında sağkalıma etkisi olan belirteçler olarak ön plana çıkmıştır. Bu bağlamda kaşeksik bir hastada bu 3 parametrenin takibinin klinik gidiş açısından bizlere yardımcı olacağı kanısındayız. Refrakter kaşeksi grubunda enflamatuvar belirteçlerden sadece serum CRP düzeyinin daha yüksek olması ve IL1, IL6 ve TNF alfa gibi diğer belirteçlerin kaşeksi grubuna göre anlamlı fark göstermemiş olması muhtemelen ciddi kaşeksiyle birlikte immunolojik yanıtta azalma ve bozulmuş immun fonksiyonlara bağlı bu belirteçlerin düzeyinde yükselme olmaması ve hatta düşmesini açıklayabilirdi. Ancak serum CRP düzeyleri ciddi kaşeksi durumunda bile güvenle kullanılacak bir parametre gibi durmaktadır.

## 6. SONUÇ

Kanser kaşeksisinin etyopatogenezinde enflamasyon ve hormonların rolünü araştırdığımız bu çalışmada; serum testesteron, serbest testesteron, IL1 alfa ve beta, IL6, TNF alfa, oreksin, galanin, NPY, TRAF 6, TWEAK ve serum CRP düzeyleri ile biyoimpedans analizi bakıldı. Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testlerinde her 2 grup arasında belirgin bir fark gözlenmemekle birlikte, kaşeksi grubunda anemi, hipoalbuminemi ve alkalen fosfataz ile LDH yüksekliği dikkat çeken parametrelerdi. Kaşeksi grubunda serum CRP, IL1 alfa, IL6, TNF alfa, TRAF-6 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Serum testesteron, TWEAK, oreksin-A ve NPY düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı olacak şekilde daha düşük saptandı. Kaşeksi tanısı konulduktan sonra hastaların ortanca sağkalımı 8 (1-25) aydı ve çoklu lineer regresyon analizi yapıldığında; genel sağkalımla ile VKİ, serum CRP, albumin, LDH ve TRAF-6 düzeyleri ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda da serum CRP düzeyleri ile kanser kaşeksi hastalarının sağkalımı arasında istatistiksel anlamlı olacak şekilde negatif bir korelasyon bulduk. IL1, IL6 ve TNF alfa gibi diğer enflamatuar belirteçleride kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptadık ancak bu belirteçlerin kaşektik hastalarda sağkalıma etkisinin gösterilmemesi enflamatuar belirteçlerden CRP' nin en önemli olanı olabileceğini ortaya koydu.

Yine çalışmamız kaşektik kanser hastalarında serum TRAF-6 düzeylerinin de kaşeksi olmayan sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koydu. Ayrıca TRAF-6 düzeyleride kaşektik hastalarda sağkalımla da ilişkili bulduk. TRAF-6 düzeyleri arttıkça sağkalımında azaldığı ortaya kondu. Bizim çalışmamızda yine TRAF düzeylerinin en düşük olduğu kanser türleri akciğer ve mide kanseri iken (0.74 ve 0.76 sırasıyla), pankreas ve kolorektal kanserlerinde dahil olduğu diğer kanser türlerinde serum TRAF-6 düzeyleri daha yüksekti (0.97 ve 1.22 sırasıyla). Buda ileride TRAF-6 bazlı muhtemel bulunacak tedavinin pankreas ve kolorektal kanserlerinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Serum LDH ve ALP yüksekliği kanser hastalarında prognostik olmakla birlikte özellikle serum LDH' nin kaşektik hastalarda da prognostik olduğunu ortaya koyduk.

Bugüne kadar kaşeksik kanser hastalarında serum oreksin düzeylerine bakılmamıştı ve bizim çalışmamız bu konuda literatürdeki ilk verileri içermekte olup serum oreksin düzeylerinin kaşektik kanser hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğunu ancak bu düşüklüğün sağkalım açısından bir etkisi olmadığını gösterdik. Bu gün için TWEAK' in tümör dokusunda üretildiği ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu kabul edilmekte olup kaşektik kanser hastalarında serum TWEAK düzeyleri bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda serum TWEAK düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik kaşeksiden ziyade muhtemelen hastalarımızın ileri evre kanser olmalarına bağlıydı.

Daha güncel bir tanım olarak kullanıma giren refrakter kaşeksiden; kaşeksiden refrakter kaşeksiye gidiş ve bu süreçteki prognostik-prediktif faktörler tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmamız bu anlamda da bir ilk olup serum CRP yüksekliği ile TNF alfa ve testesteron düşüklüğü refrakter kaşeksi hastalarında sağkalıma etkisi olan belirteçler olarak ön plana çıkmıştır. Bu bağlamda kaşektik bir hastada bu 3 parametrenin takibinin klinik gidiş açısından bizlere yardımcı olacağı kanısındayız.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- Baiti NB, Davis MP. Cytokines and cancer anorexia cachexia syndrome. *Am J Hospice & Paliative Med.* 25(5):407-11, 2008.
- 4- Wigmore, S. J., Plester, C. E., Richardson, R. A. & Fearon, K. C. H. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 75, 106–109, 1997.
- 5- 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.
- 6- 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.
- 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- Laviano A, Inui A, Marks DL. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:1000-8, 2008.
- 9- Argiles JM, Olivan M, Busquets S, López-Soriano FJ. Optimal management of cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer Management and Research* 2:27-38, 2010.
- 10- Martignoni ME, Kunze P, Friess H. Cancer cachexia. *Molecular Cancer* 2:1-3, 2003.
- 11- 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.
- 12- Hopkinson JB, Wright DNM, Foster C. Management of weight loss and anorexia. *Ann Oncol* 19(7):289-93, 2008.
- 13- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 52:72-91, 2002.

- 14- Muliawati Y, Haroen H, Rotty L.WA. Cancer Anorexia - Cachexia Syndrome. *Acta Med Indones* 44(2):154-62, 2012.
- 15- Harnoko K, Jusuf A, Hudoyo A. Efektivitas megestrol asetat untuk pengobatan anoreksia dan penurunan berat badan penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. *J Respir Indo* 27(2):95-107, 2007.
- 16- Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2(11):862-71, 2002.
- 17- Ockenga J, Valentini L. Anorexia and cachexia in gastrointestinal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 22:583-94, 2005.
- 18- Erdoğan B, Çiçin İ. Kanser Hastasında Beslenme. *Klinik Gelişim Dergisi* 24: 25-29, 2011.
- 19- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661–671, 2000.
- 20- Laviano A. Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: 1000–1008.
- 21- 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.
- 22- Davis MP, Dreicer R, Walsh D, Lagman R, LeGrand SB. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol* 22:1510–1517, 2004.
- 23- Jatoi A, Loprinzi CL, Sloan JA, Klee GG, Windschitl HE. Neuropeptide Y, leptin and cholecystokinin 8 in patients with advanced cancer and anorexia. *Cancer* 92: 629–637, 2001.
- 24- Mahony SM, Tisdale MJ. Induction of weight loss and metabolic alterations by human recombinant tumour necrosis factor. *Br. J. Cancer* 58: 345–51, 1988.
- 25- Strassman G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of IL-6 in experimental cancer cachexia. *J. Clin. Invest* 89:1681–84, 1992.
- 26- Espat NJ, Auffenberg T, Rosenberg JJ, Rogy M, Martin D, Fang CH, Hasselgren PO, Copeland EM, Moldawer LL. Ciliary neurotrophic factor is catabolic and shares with IL-6 the capacity to induce an acute phase response. *Am. J. Physiol* 271:185–90, 1996.
- 27- Langstein HN, Doherty GM, Fraker DL, Buresh CM, Norton JA. The role of  $\gamma$ -interferon and tumor necrosis factor- $\alpha$  in an experimental rat model of cancer cachexia. *Cancer Res* 51: 2303–06, 1991.

- 28- Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, Wolfe A, Socher SH. Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 50: 555–61, 1987.
- 29- Strassmann G, Masui Y, Chizzonite R, Fong M. Mechanisms of experimental cancer cachexia. Local involvement of IL-1 in colon-26 tumor. *J.Immunol* 150: 2341–46, 1993.
- 30- Pisa P, Stenke L, Bernell P, Hanssom M, Hast R. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in serum of multiple myeloma patients. *Anticancer Res* 10: 817–820, 1990.
- 31- Maltoni M, Fabbri L, Nanni O, Scarpi E, Pezzi L, Flamini E, Riccobon A, Derni S, Pallotti G, Amadori D. Serum levels of tumour necrosis factor and other cytokines do not correlate with weight loss and anorexia in cancer patients. *Support. Care Cancer* 5:130–35, 1997.
- 32- 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.
- 33- Bülent Saka. Kanserli Hastada Anoreksi-Kaşeksi Sendromu. *İç Hastalıkları Dergisi* 17: 17-25, 2010.
- 34- Scheede-Bergdahl C, Watt HL, Trutschnigg B, Kilgour RD, Haggarty A, Lucar E, Vigano A. Is IL-6 the best pro-inflammatory biomarker of clinical outcomes of cancer cachexia? *Clin Nutr* 31(1):85-8, 2012.
- 35- Tan BH, Fearon KCH. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to cachexia. *Curr Opin Support Palliat. Care* 4: 243–248, 2010.
- 36- Deans DA, Tan BH, Ross JA, Rose-Zerilli M, Wigmore SJ, Howell WM, Grimble RF, Fearon KC. Cancer cachexia is associated with the IL10 -1082 gene promoter polymorphism in patients with gastroesophageal malignancy. *Am J Clin Nutr.* 89: 1164–72, 2009.
- 37- Sun F, Sun Y, Yu Z, Zhang D, Zhang J, Song B, Zheng H. Interleukin-10 gene polymorphisms influence susceptibility to cachexia in patients with low-third gastric cancer in a Chinese population. *Mol Diagn Ther* 14: 95–100, 2010.

- 38- Tan BH, Fladvad T, Braun TP, Vigano A, Strasser F, Deans DA, Skipworth RJ, Solheim TS, Damaraju S, Ross JA, Kaasa S, Marks DL, Baracos VE, Skorpen F, Fearon KC; European Palliative Care Research Collaborative. European Palliative Care Research Collaborative. P-selectin genotype is associated with the development of cancer cachexia. *EMBO Mol Med* 4: 462–71, 2012.
- 39- Oliff A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, Wolfe A, Socher SH. Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. *Cell* 50: 555–63, 1987.
- 40- Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS. NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science* 289:2363–66, 2000.
- 41- Ruan H, Hacohen N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes* 51:1319–36, 2002.
- 42- Hotamisligil GS. Mechanisms of TNF-alpha-induced insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107: 119–25, 1999.
- 43- Frost RA, Nystrom GJ, Jefferson LS, Lang CH. Hormone, cytokine, and nutritional regulation of sepsis-induced increases in atrogen-1 and MuRF1 in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 292: 501–12, 2007.
- 44- Li YP, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL, Reid MB. TNF-alpha acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogen1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J* 19: 362–370, 2005.
- 45- Moylan JS, Smith JD, Chambers MA, McLoughlin TJ, Reid MB. TNF induction of atrogen-1/MAFbx mRNA depends on Foxo4 expression but not AKT-Foxo1/3 signaling. *Am J Physiol Cell Physiol* 295:986–93, 2008.
- 46- Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H, Makonchuk DY, Glass DJ, Kumar A. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. *J Cell Biol* 188: 833–849, 2010.
- 47- Dogra C, Changotra H, Wedhas N, Qin X, Wergedal JE, Kumar A. TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle-wasting cytokine. *FASEB J* 21: 1857–69, 2007.

- 48- 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.
- 49- Dahlman I, Mejhert N, Linder K, Agustsson T, Mutch DM, Kulyte A, Isaksson B, Permert J, Petrovic N, Nedergaard J. Adipose tissue pathways involved in weight loss of cancer cachexia. *Br J Cancer* 102:1541–48, 2010.
- 50- 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.
- 51- 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.
- 52- 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.
- 53- Strassmann G, Fong M, Kenney JS, Jacob CO. Evidence for the involvement of interleukin 6 in experimental cancer cachexia. *J Clin Invest* 89: 1681–84, 1992.
- 54- Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, Davis JM, Muga SJ, Carson JA. Interleukin-6 and cachexia in *ApcMin/+* mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294: 393–401, 2008.
- 55- Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, Guttridge DC, Khuri S, Koniaris LG, Zimmers TA. STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One* 6(7):e22538, 2011.
- 56- Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R, Fabra R, Heinrich PC. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 242: 237–39, 1989.
- 57- Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, Dragnev KH, Rigas JR. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 11: 1663–68, 2011.
- 58- Todorov P, Cariuk P, McDevitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M. Characterization of a cancer cachectic factor. *Nature* 379: 739–42, 1996.



- 59- Watchorn TM, Waddell ID, Dowidar N, Ross JA. Proteolysis-inducing factor regulates hepatic gene expression via the transcription factors NF- $\kappa$ B and STAT3. *FASEB J* 15: 562–64, 2001.
- 60- 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.
- 61- 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.
- 62- Zimmers TA, Davies MV, Koniaris LG, Haynes P, Esquela AF, Tomkinson KN, McPherron AC, Wolfman NM, Lee SJ. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 296: 1486–88, 2002.
- 63- Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C, Feige JN, Glass DJ. TAK-1/p38/nNF $\kappa$ B signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. *Skelet Muscle* 2: 3, 2012.
- 64- 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.
- 65- Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metab* 16(2):153-66, 2012.
- 66- 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.
- 67- Teker Z, Ozer G, Topaloglu K, Mungan NO, Yuksel B. Leptin yapı ve fizyolojisi. *Arşiv* 11: 30-40, 2002.
- 68- Gomez-Ambrosi J, Salvador J, Paramo JA, Orbe J, De Irala J, 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.
- 69- Brann DW, Wade MF, Phandapani KM, Mahesh VB, Buchanan CD. Leptin and reproduction. *Steroids* 67: 95-104, 2002.
- 70- Considine RV, Caro JF. Leptin and regulation of bodyweight. *Int J Biochem Cell Biol* 29: 1255-1272, 1997.

- 71- Çolak AT. Meme kanserli hastalarda serum leptin düzeyleri ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi. Tıpta uzmanlık tezi. 45-55, 2004.
- 72- Suzuki H, Hashimoto H, Kawasaki M, Watanabe M, Otsubo H, Ishikura T, Fujihara H, Ohnishi H, Onuma E, Yamada-Okabe H, Takuwa Y, Ogata E, Nakamura T, Ueta Y. Similar changes of hypothalamic feeding-regulating peptides mRNAs and plasma leptin levels in PTHrP-, LIF-secreting tumors-induced cachectic rats and adjuvant arthritic rats. *Int J Cancer* 128(9): 2215–23, 2011.
- 73- B. Weryńska, M. Kosacka, M. Gołacki, and R. Jankowska, “Leptin serum levels in cachectic and non-cachectic lung cancer patients,” *Pneumonologia i Alergologia Polska* 77(6): 500–06, 2009.
- 74- Burstow M, Kelly T, Panchani S, Khan IM, Meek D, Memon B, Memon MA. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus* 22(6):519-25, 2009.
- 75- Engineer DR, Garcia JM. Leptin in anorexia and cachexia syndrome. *Int J Pept* 2012:287457, 2012.
- 76- Smart D, Jerman JC. The physiology and pharmacology of the orexins. *Pharmacology & Therapeutics* 94: 51-61, 2002.
- 77- Takeshi SMD. Orexins and orexin receptors: implication in feeding behavior. *Regulatory Peptides* 85: 25-30, 1999.
- 78- Gültekin H, Şahin S, Budak N. Beslenme davranışı: farmakolojik hedef moleküller feeding behaviour: pharmacological target molecules. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 13(1): 77-87, 2004.
- 79- Parker EM. The Role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. *Neurotransmissions* 15: 3-11, 1999.
- 80- Wilding JPH. Neuropeptides and appetite control. *Diabetic Medicine* 19: 519-27, 2002.
- 81- Winkles JA. The TWEAK-Fn14 cytokine-receptor axis: discovery, biology and therapeutic targeting. *Nat Rev Drug Discov* 7:411–425, 2008.
- 82- Burkly LC, Michaelson JS, Zheng TS. TWEAK/Fn14 pathway: an immunological switch for shaping tissue responses. *Immunol Rev* 244:99–114, 2011.
- 83- Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Paul PK, Kuang S, Kumar A. Genetic ablation of TWEAK augments regeneration and postinjury growth of skeletal muscle in mice. *Am J Pathol* 177:1732–1742, 2010.

- 84- 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.
- 85- 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.
- 86- Bhasin S. Testicular Disorders. In: Larsen R, Kronenberg H, Melmed S, Polonski K editors. *Williams' Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, Inc; 2007.
- 87- 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.
- 88- 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.
- 89- Andrew Wilcock, Stein Kaasa, Vickie E Baracos World Health Organisation (WHO). 9, 2000.
- 90- Fredrix EW, Soeters PB, Wouters EF, Deerenberg IM, von Meyenfeldt MF, Saris WH. Energy balance in relation to cancer cachexia. *Clin Nutr* 9:319–324, 1990.
- 91- Falconer JS, Fearon KC H, Plester CE, Ross JA, Carter DC. Cytokines, the acute-phase response and resting energy expenditure in cachectic patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 219:325–31, 1994.
- 92- Hür E. Hemodiyaliz hastalarında hipervoleminin gösterilmesinde biyoimpedans spektroskopinin yeri. Yan dal uzmanlık tezi. Ege Tıp Fakültesi. İzmir 2010.
- 93- Kamimura MA, José Dos Santos NS, Avesani CM, Fernandes Canziani ME, Draibe SA, Cuppari L. Comparison of three methods for the determination of body fat in patients on long-term hemodialysis therapy. *J Am Diet Assoc* 103: 195–199, 2003.

- 94- Dumler F. Use of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring the nutritional status of dialysis patients. *Asaio J* 1997; 43:256–260.
- 95- Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 133:622-34, 2000.
- 96- Thomas DR. Guidelines for the use of orexigenic drugs in long-term care. *Nutr Clin Pract* 21(1):82-7, 2006.
- 97- 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 I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head Neck* 29(4):401–411, 2007.
- 98- Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, Van Geenen R, Roy A, Gouma DJ, Giacosa A, Van Gossum A, Bauer J, Barber MD, Aaronson NK, Voss AC, Tisdale MJ. Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on weight and lean tissue in CC: a randomized double blind trial. *Gut* 52(10):1479–1486, 2003.
- 99- Fearon KC: Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 44(8):1124–1132, 2008.
- 100- Maltoni M, Nanni O, Scarpi E. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 12:289-300, 2001.
- 101- Leśniak W, Bała M, Jaeschke R, Krzakowski M. Effects of megestrol acetate in patients with cancer anorexia-cachexia syndrome--a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* 118(11):636-44, 2008.
- 102- Rowland KM Jr, Loprinzi CL, Shaw EG, Maksymiuk AW, Kuross SA, Jung SH, Kugler JW, Tschetter LK, Ghosh C, Schaefer PL, Owen D, Washburn JH Jr, Webb TA, Mailliard JA, Jett JR. Randomized double-blind placebocontrolled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive small-cell lung cancer: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 14:135–141, 1996.
- 103- Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, Reddy K, Hastings S, Exterman M, Balducci L, Dalton K, Bepler G. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 11(3-4):107-17, 2010.

- 104- Edelman MJ, Gandara DR, Meyers FJ, Ishii R, O'Mahony M, Uhrich M, Lauder I, Houston J, Gietzen DW. Serotonin blockade in the treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome. *Cancer* 86(4):684-8, 1999.
- 105- Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine as 5-HT<sub>3</sub> antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 16(4):351–354, 2007.
- 106- Daley RJ, Canada T. Managing the cancer anorexia-cachexia syndrome: a pharmacologic review. *Oncol Nutr Connect* 12(4):1-6, 2004.
- 107- Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, Collins GD, Sakthivel SK, Palaniappan R, Lillard JW Jr, Taub DD. Ghrelin inhibits leptin-and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest*. 114(1):57-66, 2004.
- 108- Perboni S, Bowers C, Kojima S. Growth hormone releasing peptide 2 reverses anorexia associated with chemotherapy with 5-fluorouracil in colon cancer cell-bearing mice. *World J Gastroenterol* 14(41): 6303-5, 2008.
- 109- Mantovani G, Maccio A, Madeddu C. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *The Oncologist* 15:200–11, 2010.
- 110- Reid J, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. 18;4:CD008664, 2012.
- 111- Monk JP, Phillips G, Waite R, Kuhn J, Schaaf LJ, Otterson GA, Guttridge D, Rhoades C, Shah M, Criswell T, Caligiuri MA, Villalona-Calero MA. Assessment of tumor necrosis factor alpha blockade as an intervention to improve tolerability of dose-intensive chemotherapy in cancer patients. *J Clin Oncol* 24(12):1852-9, 2006.
- 112- MacDonald N, Easson AM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 197(1):143-61, 2003.
- 113- Wardhana, Surachmanto E, Datau EA. The role of omega-3 fatty acids contained in olive oil on chronic inflammation. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 43(2):138-43, 2011.
- 114- Hamid RAH, Umbas R, Mochtar CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 43(1):59-65, 2011.

- 115- McFarlane C, Plummer E, Thomas M, Hennebry A, Ashby M, Ling N, Smith H, Sharma M, Kambadur R. Myostatin induces Cachexia by activating the ubiquitin proteolytic system through an NF- $\kappa$ B-independent, foxO1-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 209:501-14, 2006.
- 116- Hopkinson JB, Wright DN, McDonald JW, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 32: 322–31, 2006.
- 117- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 11; 340 (6): 448-54, 1999.
- 118- 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.
- 119- 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.
- 120- 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.
- 121- 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 [Epub ahead of print] 2013.
- 122- Gioulbasanis I, Georgoulas P, Vlachostergios PJ, Baracos V, Ghosh S, Giannousi Z, Papandreou CN, Mavroudis D, Georgoulas V. Mini Nutritional Assessment (MNA) and biochemical markers of cachexia in metastatic lung cancer patients: interrelations and associations with prognosis. *Lung Cancer* 74(3):516-20, 2011.
- 123- Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail* 17(6):451-8, 2011.
- 124- Zhang WJ, Frei B. Albumin selectively inhibits TNF alpha-induced expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res* 55:820- 9, 2002.

- 125- 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.
- 126- Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Changes in nutritional, functional, and inflammatory markers in advanced pancreatic cancer. *Nutr Cancer* 35(2):106-10, 1999.
- 127- 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.
- 128- Gupta D, Lis GC. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal* 9:69, 2010.
- 129- 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.
- 130- Baracos VE. Cancer-associated cachexia and underlying biological mechanisms. *Annu Rev Nutr* 26:435–461, 2006.
- 131- 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.
- 132- Kojima Y, Sakurada T. Increase in alkaline phosphatase activity in the liver of mice bearing Ehrlich ascites tumor. *Cancer Res* 36:23-27, 1976.
- 133- Nilsson EE, Westfall SD, McDonald C, et al. An in vivo mouse reporter gene (human secreted alkaline phosphatase) model to monitor ovarian tumor growth and response to therapeutics. *Cancer Chemother Pharmacol* 49:93-100, 2002.
- 134- Rassam MB, al-Bashir NN, al-Salihi AR, Hammash MH, al-Sammerai FT, al-Ubaidi MA, Waheed IN. Heat-stable alkaline phosphatase. A putative tumor marker of head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 34(1):49-52, 1995.
- 135- Li G, Gao J, Tao YL, Xu BQ, Tu ZW, Liu ZG, Zeng MS, Xia YF. Increased pretreatment levels of serum LDH and ALP as poor prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer* 31(4):197-206, 2012.

- 136- Hauser CA, Stockler MR, Tattersall MH. Prognostic factors in patients with recently diagnosed incurable cancer: a systematic review. *Support Care Cancer* 14(10):999-1011, 2006.
- 137- Brown JE, Cook RJ, Lipton A, Coleman RE. Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients. *Clin Cancer Res* 18(22):6348-55, 2012.
- 138- Chance WT, Balasubramaniam A, Dayal R, Brown J, Fischer JE. Hypothalamic concentration and release of neuropeptide Y into microdialysates is reduced in anorectic tumor-bearing rats. *Life Sci* 54:1869-1874, 1994.
- 139- McCarthy HD, McKibbin PE, Perkins AV, Linton EA, Williams G. Alterations in hypothalamic NPY and CRF in anorexic tumor-bearing rats. *Am J Physiol* 264:638-643, 1993.
- 140- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *Cancer J Clin* 52(2):72-91, 2002.
- 141- Sonti G, Ilyin SE, Plata-Salaman CR. Neuropeptide Y blocks and reverses interleukin-1 $\beta$  induced anorexia in rats. *Peptides* 17:517-520, 1996.
- 142- Çağlar K, Kutluk T, Varan A, Koray Z, Akyüz C, Yalçın B, Erbaş B, Büyükpamukçu M. Leptin and neuropeptide Y plasma levels in children with cancer. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18(5):485-9, 2005.
- 143- Kowalczyk A, Wiecek A, Franek E, Kokot F. Plasma concentration of leptin, neuropeptide Y and tumor necrosis factor alpha in patients with cancers, before and after radio- and chemotherapy. *Pol Arch Med Wewn* 106(2):657-68, 2001.
- 144- Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20(1):68-100, 1999.
- 145- Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 20;92(4):573-85, 1998.



- 146- Suzuki H, Hashimoto H, Kawasaki M, Watanabe M, Otsubo H, Ishikura T, Fujihara H, Ohnishi H, Onuma E, Yamada-Okabe H, Takuwa Y, Ogata E, Nakamura T, Ueta Y. Similar changes of hypothalamic feeding-regulating peptides mRNAs and plasma leptin levels in PTHrP-, LIF-secreting tumors-induced cachectic rats and adjuvant arthritic rats. *Int J Cancer* 128(9):2215-23, 2011.
- 147- Yamamoto Y, Ueta Y, Yamashita H, Asayama K, Shirahata A. Expressions of the prepro-orexin and orexin type 2 receptor genes in obese rat. *Peptides* 23(9):1689-96, 2002.
- 148- Gu L, Dai L, Cao C, Zhu J, Ding C, Xu HB, Qiu L, Di W. Functional Expression of TWEAK and the Receptor Fn14 in Human Malignant Ovarian Tumors: Possible Implication for Ovarian Tumor Intervention. *PLoS One* 8(3):e57436, 2013.

## 8.EKLER

### Ek-1 Etik Kurul Onayı



**T.C.**  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

**TOPLANTI TARİHİ** : 24/04/2013  
**TOPLANTI NO** : 2013/10

#### **KARARLAR :**

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hüseyin ENGİN'in sorumluluğunda olan 2012-47-20/03 Protokol no'lu "Kanser Kaşeksisinde Serum Androjen ve Leptin Hormon Düzeyleri" konulu çalışma başlığının "Kanser Kaşeksisinde Enflamasyon ve Hormonların Rolü, Prognostik Önemi ve Sağ Kalıma Etkileri" olarak değiştirilmesi talebinin Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**ASLI GİBİDİR**

**Doç. Dr. Sadık TOPRAK**  
**B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı**