




**Kanser Hastasında
Kime, Ne kadar?**

Lipidler, Proteinler, Vitaminler ve Eser Elementler

Prof. Dr. Seher Demirer
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi ABD

• Basit açlık ve stres açlığı birbirinden farklıdır.

- Uzun süreli açlıkta vücut kas kitlesini korumaya yönelik olarak glukoneogenezis azaltılır ve beyinin ihtiyaç duyduğu glukoz, periferik yağ dokudan mobilize edilen yağ asitlerinden karaciğerde sentezlenen keton cisimleri ile replase edilir. Sonuçta hastada kilo kaybı oluşur fakat bu kayıp yağ dokusudur. Amaç yağsız vücut kitlesini korumaktır.

Kanser Kaşeksisinin Klinik Bulguları:

- Anorexia
- Vücut kompozisyonunda ciddi değişiklikler
 - Kas atrofisi
 - Yağ kaybı
 - Protein metabolizma artışı
 - Hipermetabolizma
 - İnsülin direnci
- İmmün yetmezlik
- Anemi, ödem
- Mental ve motor fonksiyonlarda azalma

(Kanser kaşeksisinde total vücut protein döngüsünde bir değişiklik olmamaktadır. Bunun da sebebi kas proteinlerinin yıkımı artarken karaciğer tarafından üretilen ve akut faz reaktanları denilen proteinlerin sentezinin artmasıdır.)

Kanser Kaşeksisine Yol Açan Tümöre ve Hastaya Ait Katabolik Güçler:

- Tümör ya da konakçı orijinli proinflamatuvar sitokinlerin aracılık ettiği katabolizma
- Tümör kitlesinin yerleşim bölgesine ve invazyon yaptığı organlara bağlı olarak besin alımının mekanik engellenmesi (GIS ve baş-boyun maligniteleri)
- Emilimin engellenmesi
- Ağrı
- Kanser cerrahisinin yarattığı sorunlar
- Kemoterapi
- Radyoterapi
- İnflamatuvar cevap
- Enfeksiyon
- Tümörün konakçı ile alınan besinin kullanımı konusunda kompetisyona girmesi
- İnaktivite veya yatağa bağlı kalma
- Atelektazi veya pnömoniye bağlı komplikasyonları

Prokaşektik (Proinflamatuvar) Sitokinler:

- İnterlökin-1 (IL-1)
- İnterlökin-6 (IL-6)
- Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α)
- İnterferon γ (IFN γ)
- Lösemi İnhibitör Faktör (LIF)
- Silier Nörotropik Faktör (CNTF)
- Tümör kökenli kaşektik mediatörler (PIF, TGF ϵ)

Kanser kaşeksisinde sitokinlerin yarattığı hipermetabolizma ve enerji harcanmasındaki artışta futil siklusların çok önemli bir rolü vardır:

- Cori siklusu (glukoz \rightarrow laktat \rightarrow glukoz) oluşan laktatın glukoneogenezdeki yıkımı ile her siklusta 6 ATP harcanır.
- NA-K / ATPaz enzim sistemi anormal fonksiyon gösterir.
- Kahverengi yağ dokuda termogenezis artar.

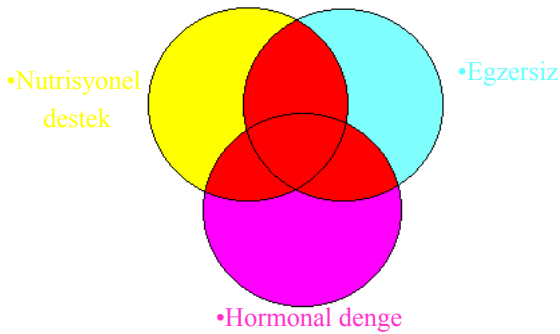
Kanserli Hastalardaki Hormonal Değişiklikler

- Hipo veya hipertiroidizm
- Glukoz intoleransı veya insülin rezistansı
- Semptomatik hipogonadizm
- Eksojen kortikosteroid kullanımı
- Ciddi boyuttaki proinflamatuvar sitokin cevabı

Kanser kaşeksisinin yarattığı istenmeyen etkiler :

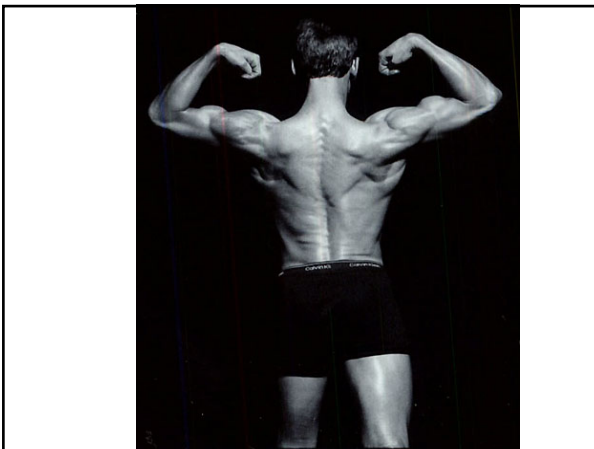
- Komplikasyon gelişimi ve ölüm riskinde artma
- Tedavi cevabında azalma
- Toksikitede artma
- Hastanede kalış süresinde uzama
- Rehospitalizasyon oranında artma
- Hayat kalitesi ve hasta memnuniyetinde azalma
- Tedavi maliyetinde artma

Anabolik İktidar İktidar, güç ve aklın birleşmesidir !



Anabolik Kompetans

- Anabolik güçle kastedilen kas ve organ fonksiyonları, immün sistem ve hayat kalitesinin yanı sıra protein sentezi ve vücut kas kitlesinin optimal olarak desteklendiği bir süreçtir.
- Anabolik iktidarı destekleyici seçeneklerin spektrumunda ; katabolizmayı etkisizleştirmek , sellüler fonksiyonu optimal desteklemek ve tedavi toksisitesini minimize etmek yer alır.



Kanser Cerrahisi

SIRS - Katabolik Yanıt

İnflamasyon
Protein katabolizması
Azot kayıpları

Ancak '**uygun metabolik yanıt**' üretilebilirse iyileşme gerçekleşir!



Uygun metabolik yanıtın oluşabilmesi için '**etkin nütrisionel destek**' gerekir!

Kimler Uygun Metabolik Yanıtı Üretemezler?

Preop dönemde nütrisyonel açıdan risk altında olan ya da malnütrisyonlu olan bireyler postoperatif iyileşme için risk altındadırlar.

Nütrisyonel açıdan risk altında olan ya da malnütrisyonluların belirlenebilmesi için:

GLIM

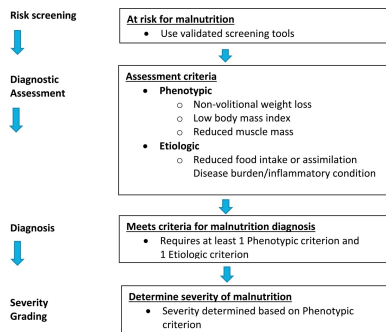
Global Leadership Initiative on Malnutrition

GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community

T. Cederholm, G.L. Jensen, M.I.T.D. Correia, M.C. Gonzalez, R. Fukushima, T. Higashiguchi, G. Baptista, R. Barazzoni, R. Blaauw, A. Coats, A. Crivelli, D.C. Evans, L. Gramlich, V. Fuchs-Tarlovsky, H. Keller, L. Lido, A. Malone, K.M. Møgelgaard, J.E. Morley, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, V. Pispasari, M.A.E. de van der Schueren, S. Silliam, P. Singer, K. Tappenden, N. Velasco, D. Waltberg, P. Yamwong, J. Yu, A. Van Gossum, C. Compher Gordon L., Jensen, Compher Charlene, Tommy Cederholm, Andre Van Gossum, Maria Isabel T.D. Correia, M. Cristina Gonzalez, Ryoji Fukushima, Takashi Higashiguchi G. Baptista, R. Barazzoni, R. Blaauw, A. Coats, A. Crivelli, D.C. Evans, L. Gramlich, V. Fuchs, H. Keller, L. Lido, A. Malone, K.M. Møgelgaard, J.E. Morley, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, V. Pispasari, M.A.E. de van der Schueren, S. Silliam, P. Singer, K. Tappenden, N. Velasco, D. Waltberg, P. Yamwong, J. Yu T. Cederholm, G.L. Jensen, M.I.T.D. Correia, M.C. Gonzalez, R. Fukushima, T. Higashiguchi, G. Baptista, R. Barazzoni, R. Blaauw, A. Coats, A. Crivelli, D.C. Evans, L. Gramlich, V. Fuchs-Tarlovsky, H. Keller, L. Lido, A. Malone, K.M. Møgelgaard, J.E. Morley, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, V. Pispasari, M.A.E. de van der Schueren, S. Silliam, P. Singer, K. Tappenden, N. Velasco, D. Waltberg, P. Yamwong, J. Yu, A. Van Gossum, C. Compher Gordon L., Jensen, Compher Charlene, Tommy Cederholm, Andre Van Gossum, Maria Isabel T.D. Correia, M. Cristina Gonzalez, Ryoji Fukushima, Takashi Higashiguchi G. Baptista, R. Barazzoni, R. Blaauw, A. Coats, A. Crivelli, D.C. Evans, L. Gramlich, V. Fuchs, H. Keller, L. Lido, A. Malone, K.M. Møgelgaard, J.E. Morley, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, V. Pispasari, M.A.E. de van der Schueren, S. Silliam, P. Singer, K. Tappenden, N. Velasco, D. Waltberg, P. Yamwong, J. Yu, A. Van Gossum, C. Compher Gordon L., Jensen, Compher Charlene, Tommy Cederholm, Andre Van Gossum, Maria Isabel T.D. Correia, M. Cristina Gonzalez, Ryoji Fukushima, Takashi Higashiguchi G. Baptista, R. Barazzoni, R. Blaauw, A. Coats, A. Crivelli, D.C. Evans, L. Gramlich, V. Fuchs, H. Keller, L. Lido, A. Malone, K.M. Møgelgaard, J.E. Morley, M. Muscaritoli, I. Nyulasi, M. Pirlich, V. Pispasari, M.A.E. de van der Schueren, S. Silliam, P. Singer, K. Tappenden, N. Velasco, D. Waltberg, P. Yamwong, J. Yu



Clinical Nutrition
Volume 38 Issue 1 Pages 1-9 February 2019
DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002



GLIM kanser cerrahisi için valide bir araç mıdır?

Original article

Validation of GLIM malnutrition criteria in cancer patients undergoing major abdominal surgery: A large-scale prospective study

Shanjun Tan ^{1,2}, Junjie Wang ^{3,4}, Feng Zhou ¹, Min Tang ⁵, Jiahao Xu ¹, Yanni Zhang ⁶, Mingyue Yan ⁷, Shuhao Li ⁸, Zhige Zhang ⁹, Guohao Wu ⁴

Conclusions: GLIM malnutrition criteria showed good inter-rater reliability and moderate agreement with SGA. GLIM can be used to predict preoperative nutritional status, functional status, cancer related symptoms, and quality of life. It can also predict postoperative outcomes especially complications that are related to infection and wound healing. In surgical candidates, the screening process could potentially be skipped so that GLIM assessment can be faster, more accessible, and more sensitive.

Sonuç olarak, GLIM majör abdominal cerrahi geçirmesi planlanan kanser hastalarında nütrisyonel durumu değerlendirmede güvenilir bir araçtır.

Clinical Nutrition 41 (2022): 599-609

Kanserli Hastalardaki Anabolik Güçler

- Cerrahi
- Başarılı tümör rezeksiyonu
- Kemoterapi
- Başarılı tedavi cevabı
- Radyoterapi
- Akut inflamatuvar cevabın rezölasyonu
- İnsülin infüzyonu ile parenteral nütrisyon
- Enteral nütrisyon, oral nütrisyon
- Besin alımı, sindirim ve emilim ile ilgili sorunların çözülmesi
- Farmakolojik seçenekler (melatonin, thalidomide, pentoxifylline, NSAIDs, COX-2 inhibitörleri, ω-3 yağ asitleri EPA, DHA)

TEMEL KURAL

Majör cerrahi geçirmesi planlanan her hastanın **operasyon öncesi ve sonrası** nütrisyonel durumları değerlendirilmelidir.

ESPEN cerrahi hasta için öneriler

Kimler perioperatif beslenme desteği almalıdır?

Malnütrisyonu olan ya da nütrisyonel açıdan risk altında olan tüm hastalar

5 günden uzun süreyle beslenmeyeceği tahmin edilen tüm hastalar

7 günden uzun süre boyunca gereksinimlerinin % 50'den azını tüketebilen hastalar

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650
Clinical Nutrition 40 (2021) 4745-4761

Malnütrisyon Sonuçları Kötüleştirir!

Effects of Preoperative Malnutrition on Postoperative Surgical Outcomes and Quality of Life of Elderly Patients with Periampullary Neoplasms: A Single-Center Prospective Cohort Study

	İyi Beslenmiş (n= 20)	Nütrisyonel Açıdan Riskli (n= 92)	Malnütrisyonlu (n= 42)	P değeri
Morbidite	4 (%20)	39 (%42,4)	21 (%50)	0,043
POPF	0 (%0)	22 (23,9)	8 (%19)	0,035
HKS	16,9 ± 5,2	17,7 ± 7,9	18,1 ± 10,2	0,939

Gut and Liver, Vol. 13, No.6, November 2019, 690-697

ORIGINAL COMMUNICATION

aspen

Adverse perioperative outcomes among patients undergoing gastrointestinal cancer surgery: Quantifying attributable risk from malnutrition

TABLE 3 Effect size of markers of nutrition status and adverse perioperative outcomes

Adverse Perioperative Outcomes	BMI kg/m ² (underweight, obese)	> 10% weight loss in the last 6 months	Functional status (partially dependent, totally dependent)	Serum albumin (mg/dL)
Presence of complications ^a	1.02 (0.90-1.16) ^b 1.03 (0.78-1.08)	1.28 (1.20-1.37) ^a	1.27 (1.03-1.55) ^a 1.82 (0.99-3.34)	1.61 (1.56-1.69) ^a
Death ^b	1.25 (0.92-1.78) 1.23 (1.09-1.39) ^a	1.37 (1.18-1.59) ^a	1.49 (1.04-2.14) ^a 3.30 (1.53-7.15) ^a	2.17 (2.00-2.38) ^a
30-day readmission ^a	0.82 (0.69-0.97) ^a 1.10 (1.03-1.15) ^a	1.05 (0.97-1.14)	1.25 (1.00-1.56) 1.07 (0.53-2.16)	1.16 (1.11-1.22) ^a
LOS ^c	0.89 (0.85-0.94) ^a 0.98 (0.96-1.00) ^a	0.84 (0.81-0.86) ^a	0.85 (0.79-0.92) ^a 0.70 (0.55-0.89) ^a	0.79 (0.79-0.81) ^a
Total number of complications ^a	1.03 (0.97-1.08) 1.15 (1.13-1.17) ^a	1.20 (1.17-1.23) ^a	1.34 (1.25-1.44) ^a 1.58 (1.30-1.91) ^a	1.39 (1.37-1.43) ^a

JPEN. 2021;1-9

Elektif Cerrahi Geçirecek Hastalarda:

Malnütrisyonu ya da nütrisyonel açıdan risk altında olan hastalarda cerrahi, nütrisyonel destek tedavisinin yapılabilmesi için ertelenmelidir.

Nütrisyonel açıdan risk altında olanlar ve hafif derecede malnütrisyonu olanlar için 7-14 gün

Ağır malnütrisyonu olgularda 4-6 hafta

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650
Clinical Nutrition 40 (2021) 4745-4761

NE KADAR?

Enerji, Protein, Lipid, Eser Elementler ve Vitaminler

Enerji Gereksinimi:

Kanser hastalarında genellikle istirahat enerji harcaması yükselse, toplam enerji harcaması çoğu zaman normaldir.

ESPEN Cerrahi Kılavuzu
Önerisi:
25-30 kkal/kg/gün

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650
Clinical Nutrition 40 (2021) 4745-4761

NE KADAR?

Enerji, Protein, Lipid, Eser Elementler ve Vitaminler

Protein Gereksinimi:

'Anabolik Direnç' göz önüne alınarak normal sağlıklı bireylere nazaran yüksek protein önerilmektedir.

ESPEN Cerrahi Kılavuzu Önerisi:
1 g/kg/gün'ün üzerinde olmalı,
mümkünse 1,5 g/kg/gün'e
çıkılmalıdır.

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650
Clinical Nutrition 40 (2021) 4745-4761

NE KADAR?

Enerji, Protein, Lipid, Eser Elementler ve Vitaminler

Lipid Gereksinimi:

Sistemik inflamasyon ve insülin direnci sebebiyle kanser hastalarında kaslarda CHO utilizasyonu bozulmuştur. Bu sebeple verilen enerjinin büyük bir kısmı yağlardan gelmelidir.

Nonprotein kaloringin % 50'si yağlardan gelmelidir!

ESMO OPEN. 2021;6(3): 1-18

NE KADAR?

Enerji, Protein, Lipid, Eser Elementler ve Vitaminler

Eser Element ve Vitamin Gereksinimi:

Malnütrisyona tüm formlarında mikro besin ögesi yetersizliği söz konusudur. Yetersizlik daha ziyade suda eriyen vitaminlerde olmaktadır.

Parenteral nütrisyona beslenen hastalarda solüsyon mikro besin ögesi içermiyor ise 1 hafta sonunda yetersizlik oluşmaktadır.

Spesifik bir yetersizlik durumu dışında tekli yüksek doz mikrobesein ögesi uygulaması yapılmamalıdır.

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650

NE KADAR?

Enerji, Protein, Lipid, Eser Elementler ve Vitaminler

Eser Element ve Vitamin Gereksinimi:

Nütrisyona destek alan her hastaya RDA'ya eşit değerde mikrobesein ögesi verilmelidir.

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650

Yetişkinlerde Mikro Besin Ögesi Gereksinimleri

Table 1. Dietary Reference Intakes*

	EAR	RDA	AI	UL
Fat-soluble vitamins				
A	300-625 µg RAE	700-900 µg RAE		3000 µg RAE
D			5-10 µg	50 µg
E	12 mg	15 mg		1000 mg
K			90-120 µg	
Water-soluble vitamins				
C (ascorbic acid)	60-75 mg	75-90 mg		2000 mg
B (folate)	320 µg ^a	400 µg		1000 µg
Niacin	11-12 mg ^b	14-16 mg		35 mg
B ₆ (pyridoxine)	0.9-1.1 mg	1.1-1.3 mg		
B ₉ (thiamine)	0.9-1.0 mg	1.1-1.2 mg		
B ₁₂ (cobalamin)	1.1-1.4 mg	1.3-1.7 mg		100 mg
Pantothenic acid	2.0 µg	2.4 µg		
Biotin			5 mg	
			30 µg	
Trace elements				
Zinc	6.8-9.4 mg	8-11 mg		40 mg
Selenium	45 µg	55 µg		400 µg
Copper	700 µg	900 µg		10 000 µg
Chromium			20-35 µg	
Manganese			1.8-2.3 mg	

JPEN 2009 33:548

Kanser Hastalarında Perioperatif Nütrisyonda Kullanılan Spesifik Substratlar

GLUTAMİN

OMEGA 3 YAĞ ASİTLERİ

Glutamin:

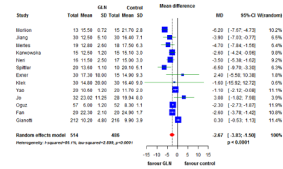
Çok çeşitli biyolojik süreçlerde önemli görev yapmakta olup, stres koşulları altında yarı esansiyel olduğu çalışmalarca gösterilmiştir.

Dışardan verildiğinde; Protein sentezini uyarır, Gut bariyerini korur, Yara iyileşmesini artırır, Oksidatif stresi azaltır, Glukoza metabolizmasını düzenler, İmmün sistemi modüle eder.

Perioperatif Dönemde Glutamin

Effect of Glutamine Dipeptide Supplementation on Primary Outcomes for Elective Major Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis

Yapılan metaanalizde IV glutamin takviyesi morbiditeyi, infeksiyöz morbiditeyi ve mortaliteyi değiştirmezken, hastanede kalış süresi anlamlı derecede azalmıştır.



Nutrients 2015, 7, 481-499

Perioperatif Dönemde Glutamin

The Impact of Perioperative Glutamine-supplemented Parenteral Nutrition on Outcomes of Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

2013 yılında yapılan metaanalizde IV glutamin kullanımının etkili olduğu, hastanede kalış süresini kısalttığı, postoperatif infeksiyöz komplikasyon sıklığını azalttığı ve azot dengesini düzelttiği sonucuna varılmıştır. Mortalite üzerine etki görülmemiştir.

The American Surgeon, May 2013, Vol.79: 506-513

Glutamin: ESPEN ÖNERİSİ

Yeterince enteral yolla beslenemeyen ve bu sebeple parenteral nütrisyon alan hastalarda parenteral glutamin takviyesi düşünülmelidir.

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650
Clinical Nutrition 40 (2021) 4745-4761

OMEGA 3 YAĞ ASİTLERİ

Yağ asitleri immün ve inflamatuvar yanıtların modülatörleridir. Hücre membrani ile birleşerek hücre fonksiyon ve yapısını etkilerler. Hücre sitoplazmasına penetrasyon olarak, eikozanoid ve sitokinler gibi bir çok anahtar mediyatörün sentezini etkilerler.

Omega 3 yağ asitleri antiinflamatuvar lökotrienlerin, prostoglandinlerin ve tromboksanların sentezini uyarırlar.

Perioperatif Dönemde Omega 3 Yağ Asitleri



Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia (Review)

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Using an omega-3 fatty acid made from fish oils to treat cancer related weight loss

There was insufficient evidence to support the use of oral fish oil (on its own or in the presence of other treatments) for the management of the weight loss syndrome often seen in patients with advanced cancer. Many people with advanced cancer develop a distressing weight loss syndrome. To date, treatment of associated symptoms has proved difficult. More recently, novel approaches have included omega-3 fatty acid supplements. However, there was insufficient evidence to draw conclusions about its use in patients who have cancer of other tumour types.

Perioperatif Dönemde Omega 3 Yağ Asitleri

ω -3 Fatty-Acid Enriched Parenteral Nutrition in Hospitalized Patients: Systematic Review With Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis

Yoğun bakımda kalış süresi 1,95 gün
Hastanede kalış süresi 2,14 gün
Sepsis riski %56

AZALMIŞTIR!

SONUÇ: Parenteral nütrisyon alan hastalarda standart lipid emülsiyonları yerine omega 3 ile zenginleştirilmiş lipid emülsiyonları tercih edilmelidir.

JPEN, Vol.44, Number 1, January 2020: 44-57

Omega 3 Yağ Asitleri: ESPEN Önerisi

Postoperatif dönemde yeterli miktarda enteral nütrisyonla beslenememesi sebebiyle parenteral nütrisyon alan hastalarda omega 3 kullanımı düşünülmelidir.

Clinical Nutrition 36 (2017) 623-650
Clinical Nutrition 40 (2021) 4745-4761

- Anabolik gücün sağlanmasında egzersiz mutlaka programa alınmalıdır.
- Gönüllülerdeki 7 günlük mutlak yatak istirahati sonrasında sırt ve ekstremitelerde kaslarında %1-4 oranında volüm azlığı, glukoz toleransında azalma, periferal insülin rezistansında artma ve iskelet kasi protein sentezinde azalma tespit edilmiştir.