

Kanserli hastalarda beslenme

Dr. Rüksan Çehreli

DEÜ Onkoloji Enstitüsü

Beslenme durumunun onkolojinin geleceğine olan etkisi hakkında ne biliyoruz?

NOAT (The Society for Nutritional Oncology Adjuvant Therapy)
President: Faith Ottery, MD, PhD.

Kanserli hastada sağ kalım ve yaşam kalitesine beslenmenin etkisi önemlidir. Malnütrisyon ve kilo kaybı kanserli hastanın en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir. Kanser kaşeksisi hastalığın tedavi sürecinde en önemli sorunu oluşturmaktadır.

Kaşeksi; kanserli hastada anoreksi, kilo kaybı, adipoz doku, kas dokusunun kaybı ve metabolik değişiklikler ile oluşan kompleks bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Anoreksi ise hastalığın teşhisinde %40-50, hastalığın ilerleme döneminde %50-70 sıklıkta görülür. En fazla gastrik ve pankreatik kanserli hastalarda Non-Hodgkin Lenfoma da %30 oranındadır. Anoreksi kanser hastalarının en yaygın ölüm nedenlerindedir, %20 oranındadır. 400 otopsi bir çalışmada bu ilişkinin %22 bulunmuştur.

Kanserli çocuklarda kanser ilişkili malnütrisyon riski çok fazladır. 1 yaşından büyüklerde risk daha fazladır. solid tümörlerde, (abdominal) nöroblastomalar, lösemide daha fazla görülmektedir. KİT uygulamalarında, multi model tedavilerde PEM riski artar.

Kanserli çocuklarda beslenme sorunları: anoreksiya, doygunluk hissi bulantı, tat değişiklikleri, ağız kuruluğu, stomatit, diyare, kontipasyon malabsorbsiyon vb görülmektedir. Malnütrisyonlu hastalarda kemoterapi ve radyoterapiye olan yanıt azalırken, tedavi maliyetleri çok yükselmektedir. Mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Onkoloji hastalarının %20 den fazlası primer hastalıklarından çok nutrisyonel komplikasyonlardan ölmektedirler.

Günümüzde uygulanan kanser tedavilerine destek olarak "nutritional oncology adjuvant therapy" tanımı kullanılmaktadır. Bu tedavi programında spesifik besin öğelerinin destek tedavisi, tümör yanıtının artırılması, kemoradyoterapi komplikasyonlarının önlenmesi gibi değişik amaçlarla kullanımı dikkat çekmektedir. Bu spesifik besin öğelerinin oral, enteral, parenteral yollarla verilmesi uygun bir algoritim izlenerek sağlanabilir.

Kanserli hastalarda hastaların beslenme durumunu etkileyen malnütrisyon ve kaşeksi tablosunu yaratan tümör ve konakçı ilişkisinin olumsuz etkileşimlerinin yanı sıra, uygulanmakta olan tedavilerin olumsuz nutrisyonel etkilerini de anımsamak gerekmektedir. Kanser tedavilerinin besin öğelerinin tüketimi, sindirimi, emilimi, metabolize edilme süreçlerinin tümünde olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir.

Aynı zamanda bu tedavi modellerinin vücuttaki makro, özellikle mikro nütrientlerin (antioksidan vitamin, minerallerin) depolarını hızla tükettiği bugün birçok invivo, invitro çalışma ile gösterilmiştir. Beslenme yetersizliğinin oluşmasına neden olan kanser tedavilerinin özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Sistem organlarının radikal rezeksiyonunda nutrisyonel sonuçlar

Çıkarılan bölüm	Nütrisyonel etkileşim sonuçları
• Dil veya farinks Torasik özefagus	Tüple beslenme gereksinimi oluşur (disfaji) Gastirik stasis (vagotomiye bağlı) Yağların malabsorbsiyonu vagotomiye bağlı
• Mide	Dumping sendromu, anemi, yağlar, demir, kalsiyum ve vitaminlerin malabsorbsiyonu
• Duedonum	Safra - pankreatik yetersizlik
• Karaciğer	Geçici hipoalbuminemia
• Jejunum (120 cm e kadar)	glikoz, yağlar, protein, folik asit, vb. emilimi azalır
• İleum (60 cm) veya ileocaecal valve	Vitamin B12, yağlar ve safra tuzlarının emilimi bozulur
• İnce barsak (%75)	Vitamin B12, yağlar, glikoz, protein, folik asit emilimi bozulur. Diyare görülür.
• Jejunum ve ileum	Tam malabsorbsiyon
• Kolon (subtotal veya total rezeksiyon)	hidroelektrolit kaybı
• Pankreas	Malabsorbsiyon ve diyabet

Radyoterapi

- 1- genel: radyasyon sendromu, anoreksi gelişimi
- 2- baş-boyun bölgesine: tad duyası değişimi, dişlerin hasarı ve kaybı, xerostomia, mukozit görülmesi
- 3- mediastenum, boyun bölgesi: özafajit, faranjitis, disfaji, fibrosis, ösefageal stenosis
- 4- abdomen/pelvis bölgesi: akut/kronik barsak hasarı, diyare

Kemoterapi

Anoreksi, bulantı, kusma, diyare / konstipasyon, stomatit / mukozitis, intestinal ülserasyon, malabsorbsiyon. Yüksek doz kemoterapi uygulamalarında bu komplikasyonların şiddetinin daha fazla olduğu bilinmektedir.

Antineoplastik ilaçlar ve ilişkili metabolik dengesizlikler

- Asparaginase hiperglisemi, chlorotrianişene: hemorajik pankreatitis
- Cisplatin: hiperkalsemi, hiperürisemia, hipermagnese-mia

- Kortikosteroidler: Na tutulumu, K, Ca, Mg, Zn atımı, hiperglisemi
- Diethylstilbestrol: Hiperkalsemi
- Methotrexate: folat, Ca yetersizliği
- Mithramycin: hipokalsemia/kalemi
- Streptozocin: ani hipoglisemi
- Tamoxifen: hipokalsemi
- Taxol: bulantı, kusma, mukozit
- Tretionin (all-trans retinoic acid): Hipertrigliseridemia KCF değerlerinde yükselme
- Vincristine: Antidiüretik hormon sekresyonunda uygunsuzluk, hiponatremi, su tutulumu, serum osmolalitesinde azalma, idrar osmolalitesinde artama olarak izlenmektedir.

Kemoradyoterapi uygulamaları yapılan kanser hastalarında apoptoz mekanizmalarının işlevi çok önemlidir. Apoptozu belirleyen büyük bir gen ailesi vardır, çalışmalar daha da artabileceğini göstermektedir. Bu genlerden bir çoğunun besin öğeleri ile ilişkisi gösterilmiştir.(3)

Malign tümör oluşumunda apoptoz ve diyet ilişkisini gösteren çalışmalar oldukça yeni olmasına karşın elde edilen sonuçlar önemli ve heyecan verici olarak değerlendirilmektedir.

Apopitozun oluşum mekanizmasında etkili olan besin öğeleri;

- Folik asit, glutamin, taurin, sistein, Yağlar omega-3, omega-6, Zn, Se, Cu, Mn,
- C vit, E vit, karotenler, koenzim Q10, Kısa zincirli yağ asitleri (Bütirat.)
- İsoflavanlar: (phyto-oestrogens, genistein, Polyphenoller (Resveratrol)
- Sphingolipidler (araştırmaların devam ettiği diğer besin öğeleri)

Günümüzde belli kanser tedavi merkezlerinde bu besin öğelerinin kemoterapi-radyoterapi uygulamalarına destek amacı ile kullanıldıkları izlenmektedir. Bu konuda yapılacak daha pek çok çalışmaya gereksinim vardır. Elde edilecek sonuçların gelecek de kanser oluşumunun engellenmesinin yanı sıra kanser tedavi modellerinde de kullanılması kaçınılmaz olacaktır.

Tümörün konakçıda oluşturduğu ve aynı zamanda tümöre karşı uygulanan kemoradyoterapinin oluşturduğu Oksidatif stresin sonucunda oluşan serbest radikallerin(SR) etkisinde kalan hücrelerde DNA yapısında mutasyonlar meydana gelir oksidatif strese karşı çalışan antioksidan savunma sistemlerindeki enzimatik savunmada etkin olan enzimlerden glutatyon peroksidaz selenyum, superoksid dismutaz sitozolde mangani, mitokondriyada çinkoyu, bakırı, katalazlar ise bakır demiri kullanırlar. Enzimatik olmayan savunma sisteminde ise diğer antioksidan vitaminler (C, E, beta- karoten, lykopen) ve mineraller rol alır.

Kanser hücrelerinin artmış miktarda ansatüre yağ asidi ve lipid peroksidaz taşıdığı bilinmektedir. Lipid peroksidaz, hidroksi radikalleri ve süperoksid gibi aktif oksijenler için bir kaynak olabilir. Aktif oksijenler normal hücre duvarlarına zarar verir,yeni aktif oksijenler oluşmasına neden olur. Bu aktif oksijen üretim döngüsü, DNA da düzeltilemeyen hasarlar oluşturabilir. Kaşeksi gelişimi üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Kanserde oluşan İnflamatuar yanıtın üç temel mediyatörü bulunmaktadır.

- a- Sitokinler
- b- Serbest Oksijen radikalleri (SR)
- c- Eicosanoidlerdir.

SR, sitokinleri oluşturduğu gibi sitokinlerde SR oluşturur. Her ikisi de eicosanoidlerin oluşumunu uyarırken, eicosanoidler de bunları üretirler. Kanser de oluşan bu inflamasyon sürecindeki üç mediyatörün kontrolün de spesifik besin öğelerinden (antioksidan vitamin ve mineraller ör; C, E, vitaminleri, karotenler, Zn, Se, Mn, n-3 yağ asitlerinin kullanımı son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Bu nütrientlerin hastada ki depolarının iyi değerlendirilip tedavi süresince destek verilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Proin amatuar sitokinler ile ilişkili adaptasyonlar

Davranış/Bilinç:

Anoreksi, yorgunluk, keyifsizlik

Uyku düzeninin değişmesi, algılamada değişiklik

Fizyolojik:

Vücut ısısının artması

Dinlenme enerji harcamasında artma

Stres hormon yanıtı (kortisol, glukagon, epinefrin)

İskelet kaslarında kayıp

Hepatik akut faz yanıtın artması

Eser elementlerin tutulması

Gastrik boşalmanın ve intestinal geçişin yavaşlaması

Kemik iliğinin supresyonu, diürez

Beslenme durumu ile ilişkili olarak:

Ağırılık kaybı

Negatif nitrojen dengesi

Hipoalbuminemia

Hiperinsülinemia

Hipertrigliseridemia

Hipokolestrolemia (HDL- kolesterol)

Kanserli hastalarda yukarıda belirtilen sitokinlerin neden olduğu bu değişikliklerin uzun bir süre izlenmesi anoreksi –kaşeksi sendromu için önemli etkenler olarak gösterilir.

Kaşekside oluşan metabolik değişiklikler

Kanser kaşeksi için önemli bir nedendir protein, karbonhidrat, yağ metabolizması anomaliliklerini içerir. Tümü birbiri ile ilişki içerisinde. Ağırılık kaybı ve yetersiz kalori alımı teorik olarak en az bu 3 önemli nedene bağlı olabilir.

Organ disfonksiyonları

Kanserli hastada anoreksinin değerlendirilmesinde tanımlanan nedenler ve tedavi yöntemleri incelendiğinde ise;

Gastrointestinal dismotilite (çabuk doyma), konstipasyon, barsak tıkanıklığı, bulantı, kusma, depresyon, ağız kuruluğu, besinlerden hoşlanmama, oral besin alımında yetersizlik gibi nedenler dikkati çekerken, bu nedenlerin ortadan kaldırılması için uygulanan olası tedaviler olarak, prokinetik ajanlar, laksatif rejim, anti-emetik, prokinetik antidepressanların kullanımı, ekşi/acı pastiller, suni tükrük tabletleri, tükrük salgılanmasını uyaran sakızlar, turşu vb., egzersiz, spesifik besin öğeleri ile diyet modifikasyonları, enteral parenteral beslenme desteği görülebilir.

Kaşekside potansiyel tedaviler

Sitokin inhibisyonunda

Pentoxifylline, thalidomide, antioksidanlar, melatonin, MA, Medroxyprogesteron, L-carnitine, Eritropoetin, Δ-9-tetrahydrocannabinol, Omega-3 yağ asidi IL-1 ve TNF üretimini azaltarak antisitokin etki göstermektedir.

Hastalara günlük 2-6 g omega-3 kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Metabolik düzenleyiciler

İnsülin-duyarlılığını artıran ajanlar, serotonin tip3 reseptör antagonistleri, lipoprotein lipaz aktivatörleri (benzofibrat) kullanılmaktadır.

Hiper kalorik beslenme, iştah uyarıcılar (medikal ajanlar), anabolik ajanlar (anabolik steroid, R human growth hormon, testosteron), dirençli egzersiz denemeleri olarak gösterilmektedir.

Protein katabolizmasını engellemeye yönelik yaklaşımlar olarak; insülin, growth hormon, İnsülin-like growth factor 1 kullanılırken, metabolitler ise Arginine, Omega-3, Glutamin, Alfa-ketoglutarat, ornitin alfa-ketoglutarat, Karnitin, Adenosine trifosfat (ATP) kullanımı dikkati çekmektedir. Bu metabolitler ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça sınırlı düzeydedir.

Günümüzde bu spesifik nütrientleri içeren enteral ve parenteral solüsyonlar kanserli hastaların medikal beslenme tedavisinde belirlenen protokoller ile uygulanmaktadır. Ancak terminal dönemdeki hastada özel beslenme desteğinin palyatif kullanımı nadiren endike olur. Yaşam kalitesi ve beslenme desteği birlikte irdelenmelidir.

Uzun süreli aktif anti-kanser terapi PEM hastada malabsorbsiyon, yetersiz nütrient alımı varsa özel beslenme desteği uygulanır.

Sonuç olarak; kanserli hastalarda immün sistemi etkileyecek besin öğelerinin kullanımı ve bunların etki mekanizmalarının moleküler düzeyde irdelenmesine gereksinim vardır. Spesifik besin öğelerinin gereksinim düzeyleri ve özel beslenme modellerinin etkinliğinin çalışmalar ile değerlendirilmesi yararlı olacaktır. Beslenme desteğinde metabolik ve inflamasyonu düzenleyici bir model seçimi gelecek de önemli bir progres sağlayabilir.

Kaynaklar

1. P. Greenwald, CK Clifford, Diet and cancer prevention Eur.J.Cancer 2001;37:948-965
2. W.Watson, D.P.Jones Diet and Apoptosis:Annu. Rev. Nutr. 2000 20: 485-503
3. J.Dales, F.Palmerini, E.Devillard, J.Hassaun; Caspases:conductors of the death machinery in lymphoma cells:Leukemia and Lymphoma, 2001: 41(3-4),247-253
4. Prasad.KN William C. Scientific rationale for using high-dose multiple micronutrients as an adjunct to standard and experimental cancer therapies.J American College of Nutrition, 2001;20, (5) 450S
5. W.C.Willet: What vitamins should I be taking, doctor. N Engl J Med, 2001: 345,25;1819
6. Zhu, Z Jiang, Ganther HE, Mechanisms of cell cycle arrest by methylseleninic acid. Cancer Res.2002: 1; 62 (1): 156,

7. Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. Public Health Nutr 2001;4(2B): 593-9
8. Fong LY, Farber.JL: esophageal cancer prevention in zinc-deficient rats:rapid induction of apoptosis by replenishing zinc. J Natl Cancer Inst 2001;93(20): 1525-33 9-Meerarani P, Ramadass, Michal T, Bauer HC, Bauer H, Bernarhd H. Zinc protect against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid and tumor necrosis factor-α. Am J Clin Nutr 2000: 71: 81-7.
10. Fenech M, Ferguson LR.Vitamins/minerals and genomic stability in humans. Mutat. Res. 2001;18; 475(1-2): 1-
11. Jenab. M Thompson LU. Phytic acid in wheat bran affects colon morphology, cell differentiation and apoptosis. Carcinogenesis. 2000: 21;(8) 1547-52
12. Wenzel U, Kuntz S, Brendel MD, Daniel JH Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. Cancer Res 2000.15;60(14):3823-31
13. Nakagawa H, Kiyozuka, Uemura Y, SenzakiH, ShikataN, HiokiK, Tsubura A. Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator J.Cancer Res. Clin. Oncol. 2001. Apr. 127 (4):258-64
14. Hendrik B, Agteresch J, Rietveld T. et al. Beneficial Effects of Adenosine Triphosphate on nutritional Status in Advanced Lung Cancer Patients: A randomized Clinical Trial. J.Clin.Oncology.2002;20:2: 371-378
15. H.Kocdor, R.Cehrelî, M.A.Kocdor, B.Sis, O.Yılmaz. Toxicity Induced by chemical carcinogen 7,12- dimethyl benz[α]anthracene and the protective effects of selenium in wistar rats. The First Regional meeting of the Asian Pacific Organization for Cancer Prevention.14-16 October 2004.
16. R. Çehrelî. I.Somalî, M. Alakavuklar. Kanser Anoreksi-kaşeksi sendromu. 2001.3:3 186-196