



# Onkoloji Hastalarında İştah Arttırıcı Ajanlar ve Özel Diyetler

Gül KANYILMAZ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Konya-Turkey

## ÖZET

Kanser hastalarında görülen anoreksiyi tedavi edebilmek amacıyla pek çok iştah açıcı ajan geliştirilmiştir. Bu ajanların hepsinin bir miktar yarar sağladığı gösterilmekle birlikte hiçbirisi tam olarak hastalığın seyrini değiştirmemektedir. Ancak kanıta dayalı kaynakların önerileri doğrultusunda progesteronik ajanlar ya da kortikosteroidler ve potansiyel sitokin inhibitörü olan eikosapentaenoik asit içeren ürünler iştah arttırıcı olarak kullanılabilir. Onkoloji hastalarında artan enerji ve protein ihtiyacına karşılık, azalan besin alımı ve artan kayıpların karşılanamaması negatif enerji ve protein dengesi oluşmasına neden olabilir. Bu yüzden kanser hastalarının tanıdan itibaren beslenme durumunun uygun parametrelerle değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda hastaya özgü beslenme planı ve desteğinin yapılması çok büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Beslenme; iştah açıcı ajanlar; kanser.

Copyright © 2021, Turkish Society for Radiation Oncology

## Giriş

Kanser ve kanser tedavileri sırasında sıklıkla karşılaşılan iştah kaybı (anoreksi), malnütrisyon riskine ve kanser kaşeksisine neden olmaktadır. Kanser kaşeksisi ise basit bir açlık veya malnütrisyon olmayıp komplike bir durumdur ve kanser ile ilişkili kilo kaybının prognozu, mortaliteyi, hayat kalitesini ve kanser tedavilerinin toksisitesini etkilediği bilinmektedir.[1]

Kanser hastalarında görülen anoreksiyi tedavi edebilmek amacıyla pek çok iştah açıcı ajan geliştirilmiştir. Bu ajanların hepsinin bir miktar yarar sağladığı gösterilmekle birlikte hiçbirisi tam olarak hastalığın seyrini değiştirmemektedir. Bu yazıda, kanıta dayalı kaynakların önerileri doğrultusunda kanser hastalarında iştah açıcı olarak kullanılan ajanlardan bahsedilmektedir.

## Megestrol Asetat

“Food and Drug Administration (FDA)” 1993 yılında kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında görülen kilo kaybı ve iştahsızlığı tedavi etme-

de megestrol kullanımına onay vermiştir. Megestrol, içerisinde androjenik, progesteronik ve kortikosteroid bileşenleri ihtiva eden bir preparattır. Progesteron yükseldiğinde, paraventriküler çekirdekler içindeki nöropeptid-Y (NPY) aktivitesi artmakta ve bununla birlikte beslenme ihtiyacı da artmaktadır.[2] Megestrolün bir diğer bileşeni olan kortikosteroid, kortikosteroid tip II reseptörlerin uyarılması yolu ile hipotalamustaki NPY gen ekspresyonunu arttırmaktadır.[3] Yapılan iki çalışmada megestrol asetatın, interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi bazı spesifik inflamasyon sitokinlerini azalttığı, bunu da kortikosteroid bileşeni aracılığı ile sağladığı bildirilmiştir.[4,5]

İştah açıcı olarak kullanılan megestrol dozu 600-800 mg/gündür. Kanser hastalarında yapılan Cochrane meta-analizinde megestrol kullanımı ile kilo artışı [OR 1.55 (1.06-2.26)], iştah [OR 2.57 (1.48-4.49)] ve hayat kalitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Megestrol dozunun arttırılmasının kilo artışı üzerine olan etkisi de araştırma konusu olmuş, daha yüksek dozda kullanılması ile kilo alımında artma olduğu, ancak derin ven

Accessible online at:  
www.onkder.org

**OPEN ACCESS** This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Dr. Gül KANYILMAZ  
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,  
Konya-Turkey  
E-mail: drgulgun@yahoo.com

trombozu, dispne, ödem ve ani ölüm gibi yan etkilerde de artış olduğu gösterilmiştir.[6]

Megestrol kullanımı ile çocuklarda kanser kaşeksi-si ve kilo kaybının azaldığı, kilo alımının arttığı bilin-mektedir.[7] Ancak çocuklarda megestrol kullanımına bağlı olarak gelişebilecek adrenal süpresyonun önemli bir yan etki olduğu unutulmamalıdır.

Megestrol ile birlikte başka preparatların kombi-nasyonu (beta2-agonist, meloksikam, selekoksib, ta-lidomid ve olanzapin) da araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda, monoterapi ile kıyaslandığında kombinasyon seçeneklerinin kullanılması ile daha fazla iştah artışı olduğu gösterilmiştir.[8]

Megestrol asetat besinle birlikte alınmazsa zayıf absorbe olmaktadır.[9] Megestrol asetatın nanokristal formülasyonunun (625 mg/5 mL) ise daha fazla absorbe olduğu ve biyoyararlanımının megestrol asetatın (800 mg/200 mL) daha yüksek olduğu bilinmektedir. [10] Ancak nanokristal formunun klinik etkinliğinin gösterildiği kontrollü çalışmalar kısıtlı olduğundan kullanımı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Özetle, megestrol asetatın kanser hastalarında kul-lanımı ile ilgili literatürde kanıt azdır.

### Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, ileri evre kanser hastalarında iştah açıcı olarak kullanılmış ve iştahı uyardığı gösterilmiştir. Glukokortikoidler, hipotalamus-pituiter-adrenal eksen modülasyonu ve proinflamatuvar sitokin modülasyonu yaparak; peritümöral ödemi, tümöral yükü ya da fonksiyonlarını azaltarak ve spinal kord dorsal boynuzundaki adrenerjik aktiviteyi azaltarak bu etkiyi göstermektedir.[11] Plasebo ile karşılaştırılan birçok çalışmada, kortikosteroid kullanımı ile iştah artışı ve hayat kalitesinde artış bildirilmiştir. Ancak uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı olarak nitrojen den-gesinde bozulma, kalsiyum kaybı, glukoz intoleransı, kas kaybı ve immünsüpresyon gibi yan etkiler gelişme-si nedeniyle kortikosteroidlerin bu faydaları kısa süreli olmaktadır (<4 hafta).[11]

İştah açıcı olarak hangi glukokortikoid ajanın en uygun olduğu ve en uygun dozun ne olduğu net olarak bilinmemekle birlikte, birçok çalışmada prednizon (20-40 mg/gün) ya da deksametazon (4-16 mg/gün) kullanılmıştır.

Özetle, glukokortikoidlerin nütrisyon avantajı uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı olarak görülen kas kaybı ve immünsüpresyon gibi yan etkiler nedeniyle dezavantaja dönmemektedir. Ancak düşük performans skoru olan terminal dönem hastalarda kortikosteroidlerin pozitif farmakolojik etkileri göz önünde bulundurulularak iştah arttırıcı olarak kullanılabilir.

### Kannabinoidler

Kannabis iştah arttırıcı, bulantı önleyici ve yiyeceklerden alınan lezzeti arttırıcı olarak uzun süredir kullanılmaktadır.[12] Endojen bir kannabinoid olan anandamid, kannabinoid reseptörüne bağlanarak iştahı arttırmaktadır.[13] Kannabinoidler hipotalamustaki NPY miktarını da arttırarak iştahı stimüle eder.[14] Nelson ve arkadaşları 1994 yılında 18 kanser hastasında tetrahidrokannabinolün etkisini araştırmışlar ve hastaların 13'ünde iştahın arttığını tespit etmişlerdir. [15] Jatoi ve arkadaşları ileri evre kanser hastalarında dronabinol kullanımının etkisini araştırdıkları çalışmalarında, hastaların %49'unda iştah artışı olduğunu, %3'ünde ise bazal kilolarının %10'undan daha fazla kilo artışı olduğunu bildirmişlerdir. Dronabinolün megestrol asetat ile kombinasyonunun ise bir avantajının olmadığını savunmuşlardır.[5] İleri evre kanser hastalarında yapılan bir başka çalışmada ise tetrahidrokannabinol ile iştah artışı, uyku kalitesinde iyileşme ve rahatlama hali olduğu gösterilmiştir.[16]

Özetle, kanser hastalarında kannabisin herhangi bir formunu iştah arttırıcı olarak kullanmak için yeterli bir kanıt yoktur. Ancak palyatif bakım hastalarında kullanmak için iyi bir seçenek olabilir.

### Ghreltin

Ghreltin, mide fundusundan salınan 28 amino asitten oluşan bir peptid olmakla birlikte açlık hormonu olarak da bilinmektedir. Ghreltin analoglarının etkisi, hipotalamik NPY ve "agouti-related peptide (AGRP)" (yeme davranışının düzenlenmesinde yer alan peptidler) üzerinden olmaktadır. Ghreltinin, ratlarda sisplatine bağlı anoreksi, kilo kaybı ve hiperaljeziyi önlediğine dair yayınlar bulunmaktadır.[17] Hayvan çalışmaları, bir Japon bitkisel ürünü olan Rikkunshito'nun, periferik ghreltin sekresyonunu ve santral ghreltin aktivitesini arttırdığını desteklemektedir. Rikkunshito'nun insanlarda sisplatine bağlı anoreksiyi nasıl etkilediği konusunu araştıran bir çalışmada, Rikkunshito kullanımı ile sisplatine bağlı anoreksinin baskılandığı gösterilmiştir. [18] Kaşeksisi olan kanser hastalarında ghreltinin iştahı arttırdığına dair az sayıda çalışma vardır.[19]

Hiura ve arkadaşlarının sisplatin alan 42 özefagus kanserli hastada, günlük 3 µg/kg ghreltin günde iki kez vererek plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, ghreltin uygulanan grupta besin alımı ve iştah iyileşirken, daha az anoreksi ve sisplatine bağlı bulantı görülmüştür.[20] Anamorelin bir oral ghreltin mimetik ajandır. Plasebo kontrollü olarak 16 kanser hastasında yapılan bir çalışmada, anamorelin ile kilo ve iştahta artış olduğu gösterilmiştir.[21] Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde anamorelinin etkisini araştıran bir çalışmada, vücut kitlesinde artış olduğu

ve kanser kaşeksisinde anamorelinin bir seçenek olabileceği bildirilmiştir.[22]

Sonuç olarak, iştah arttırıcı olarak ghrelin kullanımı ile ilgili kanıtlar yeterli olmasa da bu ajanın gelecekte kullanımı devam eden çalışmalarla netleşecektir.

### **Mirtazapin/Olanzapin**

Mirtazapin ve olanzapin güçlü 5-HT<sub>3</sub> antagonist özellikleri ile kanser tedavilerine bağlı gelişen bulantıyı azaltıcı etkiye sahip antidepresanlardır. Depresyonu olmayan kanser hastalarında, tetrasiklik bir antidepresan olan mirtazapin ile yapılan randomize olmayan faz II bir çalışmada, mirtazapin kullanımına bağlı kilo ve iştah artışı bildirilmiştir.[23] Ancak mirtazapinin kanser anoreksisinde kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi vardır.[24]

DeneySEL bir çalışmada, aktif kemoterapi almakta olan hastalarda görülen kanser kaşeksisinde olanzapin kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir kilo alımı eğilimi olduğu gösterilmiştir.[25] Olanzapin ayrıca megestrol asetat ile kombine olarak ileri evre kanser hastalarında denenmiş ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir.[26]

Özetle, mirtazapin/olanzapinin iştah arttırıcı olarak kullanımı ile ilgili olarak kemoterapi sırasında kontrol edilemeyen bulantı ve kilo kaybı yaşayan hastalarda kullanılabileceği düşünülse de daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Eritropoietin**

Eritropoietin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)'nin kombine kullanımı ileri evre kanserli hastalarda kilo ve iştah artışı sağlamaktadır.[27] Kanser kaşeksisinde kullanımı ile ilgili sadece anekdotlardan elde edilen kanıtlar vardır.

### **Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

Baş boyun veya gastrointestinal sistem malignansisine sahip kaşektik hastalarda bir NSAİİ olan selekoksib ile yapılan pilot çalışmada (200 mg BID/gün), kilo artışı, artmış beden kitle indeksi ve hayat kalitesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir.[28] NSAİİ'ler kanser kaşeksisinde sıklıkla kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır. NSAİİ'lerin terapötik yararlılığını araştıran dört çalışmanın sistematik derlemesinde bu ilaçların kilo alımı, sağkalım, hayat kalitesi ve inflamatuvar belirteçler üzerine olan etkileri ile ilgili birtakım kanıtlar olsa da klinik pratikte NSAİİ kullanımı ile ilgili kesin kanıt bulunmamaktadır.[29]

### **Anabolik Steroidler**

Testosteron ve derivelerinin (örn. oksandrolon ve enobosarm), kansere bağlı olmayan kaşeksi tedavisindeki

etkisi halen araştırma konusudur. Seçici androjen reseptör modülatörü olan enobosarmın kanser kaşeksisindeki etkisi faz III klinik bir çalışmada araştırılmaktadır.[30] Çalışmanın yayınlanmamış ön sonuçlarında enobosarm ile beden kitle indeksinde iyileşme olmasına rağmen fonksiyonel bir iyileşme gösterilememiştir. Anabolik bir steroid olan fluoksimesteron kilo kaybı olan kanserli hastalarda kullanılmış ancak iştah açıcı olarak megestrol asetat ve deksametazondan daha az etkili bulunmuştur.[31]

### **Sitokin İnhibitörleri**

Sitokin inhibitörlerinin katabolik inflamatuvar sitokinleri modüle ederek kanser kaşeksisini önleyebilecek potansiyel ajanlar olduğu düşünülmektedir. Talidomid ve pentoksifilin kanser kaşeksisinde denenmiş iştah açıcı ajanlardır.

**Talidomid:** Talidomid, TNF- $\alpha$  ve IL-6 üretimini inhibe ettiğinden kanser kaşeksisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Pankreas kanserli 50 hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada talidomid kullanımının kilo kaybı üzerine etkisi araştırılmıştır.[32] Yazarlar, talidomidin tolerasyonunun iyi olduğunu ve plasebo ile karşılaştırıldığında kilo ve yağsız vücut kütlesi kaybının daha az olduğunu bildirmişlerdir. Bu ilk pilot çalışmada etkin olabileceği savunulsa da Cochrane derlemesinde kilo kaybında kullanılabileceği yönünde yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir.[33] Talidomid kullanımına bağlı olarak periferik nöropati, parestezi, raş/cilt reaksiyonları, uyku hali ve venöz tromboembolik olaylar gibi yan etkiler olabileceği unutulmamalıdır.

**Pentoksifilin:** Pentoksifilin bir fosfodiesteraz inhibitörü olup periferik vasküler hastalık tedavisinde kullanılmaktadır. Pentoksifilin ayrıca TNF- $\alpha$  sentezini de baskılamaktadır. Kanser hastalarında plasebo kontrollü yapılan randomize çalışmada günlük 400 mg pentoksifilin günde üç kez kullanılmış ancak ne iştah artışı ne de kilo alımı açısından gruplar arasında bir fark bulunamamıştır.[34] Pentoksifilin günlük pratikte iştah açıcı olarak kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Melatonin**

Melatonin primer olarak pineal gland tarafından üretilen bir hormondur. Oral formu uykusuzluk tedavisinde kullanılmaktadır. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde aktif rol oynayan melatoninin antikaşektik ve antikanser etkisinin sitokin ve TNF- $\alpha$  inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[35] Melatonin ile yapılan ilk çalışmalarda günlük 20 mg oral melatonin kullanımı ile daha az kilo kaybı ve daha uzun sağkalım süreleri bildirilmiştir.[35] Ancak daha sonra ileri evre akciğer

veya gastrointestinal kanserli erişkin hastalarda melatoninin bu etkisi gösterilememiştir.[35] Melatoninin günlük pratikte iştah açıcı olarak kullanımını için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Kombine İlaç Tedavileri**

Kanser hastalarında görülen anoreksinin önlenmesi veya geriye döndürülmesinde kullanılan iştah açıcı ajanların minimal etkili olması nedeniyle araştırmacılar kombinasyon tedavisi ile multipl patofizyolojik yolağın aynı anda hedeflenerek daha başarılı olunabileceği düşüncesinden yola çıkarak kombine tedavilere yönelmişlerdir.

Gastrointestinal kanserli 73 hastada randomize olarak, bir NSAİİ olan ibuprofen (400 mg/ TID) ve megestrol asetat (160 mg/TID) kombine edilerek 12 hafta süre ile kullanılmıştır. Kombine tedavi alanlarda, kilo alımında belirgin iyileşme (medyan 2.3 kg) görülürken tek başına megestrol asetat alan grupta kilo kaybı olduğu bildirilmiştir (medyan 2.8 kg).[36]

Bir diğer randomize non-inferiority çalışmasında anoreksi/kaşeksi sendromlu 60 hastada, L-karnitin (4 g/gün) ve selekoksib (300 mg/gün) ± megestrol asetatın hastalarda kilo alımı ve fiziksel aktivite üzerine etkisi araştırılmıştır. Her iki kolda da kilo alımı ve fiziksel aktivitede artış olduğu, megestrol asetat eklenmesi ile minimal bir fayda sağlandığı bildirilmiştir.[37]

Bir diğer randomize çalışmada, kanser kaşeksisi yaşayan 332 hastaya dört aylık sürede monoterapi şeklinde medroksi progesteron (500 mg/gün) veya megestrol asetat (320 mg/gün); eikosapentaenoik asit (EPA); L-karnitin (4 g/gün) veya talidomid (200 mg/gün) veya bu beş ajanın kombinasyonu uygulanmıştır. Çalışmada iştah ve performans durumu açısından kombine kolda belirgin yarar sağlanırken, yan etki bakımından monoterapiye oranla bir farklılık saptanmamıştır.[38] Jinekolojik malignansiye sahip 104 kaşektik hastada kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise L-karnitin, selekoksib ve antioksidan kombinasyonu ile tek başına megestrol asetat karşılaştırılmış ve kombinasyon kolunda yağsız vücut kütlesi, yorgunluk ve hayat kalitesinde iyileşme olduğu bildirilmiştir.[39]

### **Onkoloji Hastalarında Özel Diyetler**

Onkoloji hastalarının tamamı nütrisyonel risk açısından mümkün olduğu kadar erken dönemde değerlendirilmelidir. Hastalar tanı konulduktan sonra veya ilk hastane ziyaretlerinde değerlendirilmeli ve gerekli ise hasta için uygun nütrisyon desteği sağlanmalıdır.

Kanser hastalarının enerji ihtiyacı, aksini gösteren bir veri olmadığı sürece normal ya da hafifçe artmış olarak kabul edilmelidir. Toplam enerji gereksinimi,

obez olmayan hareketli hastalar için 30-35 kcal/kg/gün, yatağa bağlı hastalar için ise 20-25 kcal/kg/gün olarak hesaplanabilir.[40]

Normal sağlıklı bir yetişkinin protein gereksinimi 0.8-1.0 kcal/kg/gündür. Kanser hastaları için optimal azot desteği tam olarak bilinmemektedir. Ancak kanser hastalarındaki artmış proteoliz nedeniyle hem esansiyel hem de kondisyonel olarak nonesansiyel amino asit ihtiyacı artmakta ve protein gereksiniminin minimum 1 g/kg/gün olması ve hedef olarak da 1.2-2 g/kg/gün protein olması önerilmektedir.[40]

Kanser hastalarında amino asit replasmanı ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup bazıları burada özetlenmiştir:

Glutamin, immün sistem hücreleri ve intestinal mucoza hücreleri için bir enerji substratıdır. Ayrıca nükleotid sentezinde prekürsör olarak kullanılmaktadır. Katabolik durumlarda kondisyonel esansiyel amino asit olan glutamin desteğinin etkisi kanser hastalarında araştırılmıştır. Radyoterapi uygulanan akciğer kanserli hastalarda profilaktik glutamin uygulanması ile daha az kilo kaybı bildirilmiştir.[41] Glutamin desteği ile azot dengesi, enfeksiyon riski, immün sistem fonksiyonu, hastanede kalış süresi, harcamalar ve sağkalım gibi klinik ve biyolojik diğer parametrelerin değişebileceğine dair kanıtlar vardır.

Kanser hastalarında düşük karnitin seviyeleri görülürken bu durum nütrisyonel alımı azaltmakta ve endojen karnitin sentezini engellemektedir.[42] Prospektif, çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize çift kör bir çalışmada ileri evre pankreas kanserli ve kaşektik hastalarda L-karnitin (4 g/gün) uygulaması ile kilo artışı, hayat kalitesinde iyileşme ve sağkalımda artış bildirilmiştir.[43]

Çeşitli amino asit kombinasyonlarını içeren destek ürünlerin etkisi kanser hastalarında araştırılmaktadır. İleri evre kanser hastalarında, lösin metaboliti olan P<sup>2</sup>-hidroksi-P<sup>2</sup>-metibutirat (3 g/gün) ile L-glutamin (14 g/gün) ve L-arjinin (3 g/gün) uygulaması ile hastaların yağsız vücut kütlelerinde artış bildirilmiştir.[44]

Bir esansiyel amino asit olan lösinin yüksek düzeyde ihtiva eden diyetle hem esansiyel hem de nonesansiyel amino asitleri ihtiva eden diyetin karşılaştırıldığı bir çalışmada, günlük 14 g esansiyel amino asit içeren diyet ile beslenen hastalarda beslenme durumu, sistemik inflamatuvar yanıt ve hastalığın gidişatından bağımsız olarak anabolik potansiyelin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.[45]

Kanser hastalarının alması gereken optimal karbonhidrat ve yağ miktarı bilinmemektedir. Kanser hastasında kas hücreleri tarafından glukoz alımı bozulmakta ve yaşanan insülin direnci nedeni ile glukozun oksidasyonu aksamaktadır; yağ kullanımı ise

normal veya artmış kabul edilmektedir. Bu nedenle yüksek yağ/karbonhidrat oranının yararlı olabileceği düşünülmektedir.[46] Genel olarak, karbonhidrat oranının protein dışı enerjinin %55-65'i, yağ oranının ise %35-45'i olması önerilmektedir. Yetişkin bir hasta için parenteral beslenmede önerilen karbonhidrat miktarı 5 mg/kg/dakikayı geçmemeli, yağlar ise enerji alımını tamamlamak için kullanılmalıdır.[47]

Lipidler, kanser hastalarında enerji eldesinde tercih edilebilecek güvenli substratlardır. Kanser hastalarında yapılan araştırmalarda, yağın etkin şekilde mobilize olduğu ve okside edilerek kullanıldığı bildirilmiştir. Kanser hastalarında farklı yağ asitlerin etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmadığından farklı lipid emülsiyonlarının etkileri net olarak bilinmemektedir. [48] "European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)" kanser hastalarında standart formüllerin güvenle kullanılabilmesini belirtmektedir. Lipidlerin uzun süre uygulanmasının potansiyel toksik etkisinin olabileceği kaygısı ile lipid dozunun 1 g/kg/günü aşmaması gerektiği önerilmektedir.[48]

Kanser hastalarında omega-3 yağ asitlerinin etkisini araştıran bazı çalışmalarda, omega-3 kullanımının yağsız vücut kütlesi ve kas dokusunu koruyup/geliştirebileceği, vücut ağırlığının korunmasını sağlayabileceği ve kanser kaşeksisinin geri döndürülebileceği bildirilmiştir.[49] ESPEN, balık yağı veya uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin kullanımını, kanser tedavisi alan ve ağırlık kaybı riski olan hastalarda; vücut kas kütlesi ve vücut ağırlığını stabilize etmek/geliştirmek, besin alımı ve iştahı arttırmak için önermektedir.[46]

Kanser hastalarında hem tedavilerin yan etkisi olarak hem de diyetle yeterince alınmaması nedeniyle vitamin ve mineral eksikliği görülmektedir. Bu yüzden ESPEN, bu değerleri normal düzeyde tutabilmek açısından multivitamin ve multimineral desteği yapılmasını önermektedir.[46] Vitamin D düzeyi ile kanser arasında bir ilişki olduğu hatta düşük vitamin D düzeyinin kas erimesi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir.[46] Güncel literatür ışığında, kanser hastalarında kas erimesini engellemek için 600-800 IU/gün vitamin D desteği önerilmekle birlikte bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Maddi destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Ukovic B, Porter J. Nutrition interventions to improve the appetite of adults undergoing cancer treatment: a systematic review. *Support Care Cancer* 2020;28(10):4575–83.
2. Leibowitz SF, Akabayashi A, Alexander JT, Wang J. Gonadal steroids and hypothalamic galanin and neuropeptide Y: role in eating behavior and body weight control in female rats. *Endocrinology* 1998;139(4):1771–80.
3. White BD, Dean RG, Edwards GL, Martin RJ. Type II corticosteroid receptor stimulation increases NPY gene expression in baso medial hypothalamus of rats. *Am J Physiol* 1994;266(5 Pt 2):R1523–9.
4. Montovani G, Maccio A, Bianchi A, Curreli L, Ghiani M, Santona MC, et al. Megestrol acetate in neoplastic anorexia/cachexia: clinical evaluation and comparison with cytokine levels in patients with head and neck carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Lab Res* 1995;25(3):135–41.
5. Jatoi A, Yamashita J, Sloan JA, Novotny PJ, Windschitl HE, Loprinzi CL. Dose megestrol acetate down-regulate interleukin-6 in patients with cancer-associated anorexia and weight loss? A North Central Cancer Treatment Group investigation. *Support Care Cancer* 2002;10(1):71–5.
6. Ruiz Garcia V, Lopez-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalez Perales JL, Bort-Marti S. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(3):CD004310.
7. Cuvelier GDE, Baker TJ, Peddie EF, Casey LM, Lambert PJ, Distefano DS, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(4):672–9.
8. Ezeoke CC, Morley JE. Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015;6(4):287–302.
9. Capasso R, Izzo AA. Gastrointestinal regulation of food intake: general aspects and focus on anandamide and oleoylethanolamide. *J Neuroendocrinol* 2008;20(Suppl 1):39–46.
10. Deschamps B, Musaji N, Gillespie JA. Food effect on the bioavailability of two distinct formulations of megestrol acetate oral suspension. *Int J Nanomedicine* 2009;4:185–92.
11. Mattox TW. Cancer cachexia: cause, diagnosis, and treatment. *Nutr Clin Pract* 2017;32(5):599–606.
12. Morley JE, Logie P, Bensusan AD. The subjective effects of dagga: Including comparative studies with Britain and America. *S Afr Med J* 1973;47(26):1145–9.
13. Wiley JL, Burston JJ, Leggett DC, Alekseeva OO, Razdan RK, Mahadevan A, et al. CB1 cannabinoid receptor mediated modulation of food intake in mice. *Br J Pharmacol* 2005;145(3):293–300.

14. Gamber KM, Macarthur H, Westfall TC. Cannabinoids augment the release of neuropeptide Y in the rat hypothalamus. *Neuropharmacology* 2005;49(5):646–52.
15. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9- tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994;10(1):14–8.
16. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol* 2011;22(9):2086–93.
17. Garcia JM, Cata JP, Dougherty PM, Smith RG. Ghrelin prevents cisplatin-induced mechanical hyperalgesia and cachexia. *Endocrinology* 2008;149(2):455–60.
18. Ohno T, Yanai M, Ando H, Toyomasu Y, Ogawa A, Morita H, et al. Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in humans. *Clin Exp Gastroenterol* 2011;4:291–6.
19. Neary NM, Small CJ, Wren AM, Lee JL, Druce MR, Palmieri C, et al. Ghrelin increases energy intake in cancer patients with impaired appetite: acute, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2832–6.
20. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa YM, Yamasaki M, et al. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: a prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer* 2012;118(19):4785–94.
21. Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, cross over, pilot study. *Support Care Cancer* 2013;21(1):129–37.
22. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016;17(4):519–31.
23. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care* 2010;27(2):106–10.
24. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, cross over trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(5):442–7.
25. Naing A, Dalal S, Abdelrahim M, Wheler J, Hess K, Fu S, et al. Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines. *Support Care Cancer* 2015;23(9):2649–54.
26. Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2010;18(8):951–6.
27. Daneryd P. Epoetin alfa for protection of metabolic and exercise capacity in cancer patients. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 8):–69–74.
28. Lai V, George J, Richey L, Kim HJ, Cannon T, Shores C, et al. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008;30(1):67–74.
29. Reid J, Hughes CM, Murray LJ, Parsons C, Cantwell MM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review. *Palliat Med* 2013;27(4):295–303.
30. Crawford J, Prado CMM, Johnston MA, Gralla RJ, Taylor RP, Hancock ML, et al. Study design and rationale for the phase 3 clinical development program of enobosarm, a selective androgen receptor modulator, for the prevention and treatment of muscle wasting in cancer patients (POWER trial). *Curr Oncol Rep* 2016;18(6):37.
31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus flutouxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3299–306.
32. Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, Duncan HD, Johns T, Goggin PM. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54(4):540–5.
33. Reid J, Mills M, Cantwell M, Cardwell CR, Murray LJ, Donnelly M. Thalidomide for managing cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012(4):CD008664.
34. Goldberg RM, Loprinzi CL, Mailliard JA, O’Fallon JR, Krook JE, Ghosh C, et al. Pentoxifylline for treatment of cancer anorexia and cachexia? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1995;13(11):2856–9.
35. Del Fabbro E, Dev R, Hui D, Palmer L, Bruera E. Effects of melatonin on appetite and other symptoms in patients with advanced cancer and cachexia: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1271–6.
36. McMillan DC, Wigmore SJ, Fearon KC, O’Gorman P, Wright CE, McArdle CS. A prospective randomized study of megestrol acetate and ibuprofen in gastrointestinal cancer patients with weight loss. *Br J Cancer*

- 1999;79(3-4):495–500.
37. Madeddu C, Dessi M, Panzone F, Serpe R, Antoni G, Cau MC, et al. Randomized phase III clinical trial of a combined treatment with carnitine + celecoxib +/- megestrol acetate for patients with cancer-related anorexia/cachexia syndrome. *Clin Nutr* 2012;31(2):176–82.
38. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessi M, et al. Randomized phase III clinical trial of five different arms of treatment in 332 patients with cancer cachexia. *Oncologist* 2010;15(2):200–11.
39. Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Floris C, Sanna E, et al. A randomized phase III clinical trial of a combined treatment for cachexia in patients with gynecological cancers: evaluating the impact on metabolic and inflammatory profiles and quality of life. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):417–25.
40. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;87(2):172–200.
41. Kanyilmaz G, Akmansu M, Atasever T, Elbag S. Oral glutamine supplementation reduces radiotherapy-induced esophagitis in lung cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(1):53–8.
42. Vinci E, Rampello E, Zanolli L, Oreste G, Pistone G, Malaguarnera M. Serum carnitine levels in patients with tumoral cachexia. *Eur J Intern Med* 2005;16(6):419–23.
43. Kraft M, Kraft K, Gartner S, Mayerle J, Simon P, Weber E, et al. L-carnitine-supplementation in advanced pancreatic cancer (CARPAN)- a randomized multi-centre trial. *Nutr J* 2012;11:52.
44. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002;183(4):471–9.
45. Engelen MPKJ, Safar AM, Bartter T, Koeman F, Deutz NEP. High anabolic potential of essential amino acid mixtures in advanced nonsmall cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26(9):1960–6.
46. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36(1):11–48.
47. Martin-Salces M, de Paz R, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008;24(7-8):769–75.
48. Sobotko L. Kanser hastalarında nütrisyonel destek ve kanser kaşeksisi. In: Gündoğdu H, editor. *Klinik Nütürisyonun Temelleri*. 4th ed. Ankara: Bayt Bilimsel Yayınlar; 2013. p. 573–91.
49. Laviano A, Rianda S, Molfino A, Fanelli FR. Omega-3 fatty acids in cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2013;16(2):156–61.