



Hatice Kübra ARAS^{1*} 

Rabia Müge ÖZER¹ 

*Sorumlu Yazar e mail:
dytkubrayilmaz@hotmail.com

¹Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul Türkiye

Aras HK, Özer RM. Ketojenik Diyet ve Kanser. Haliç Üniv Sağ Bil Der. 2022;5(1) 11-19

Aras HK, Özer RM. Ketogenic Diet and Cancer. Halic Uni J Health Sci. 2022;5(1) 11-19

Doi: 10.48124/husagbilder.917342

ID: 917342

Geliş Tarihi: 16.04.2021

Kabul Tarihi: 04.05.2021

DERLEME

KETOJENİK DİYET VE KANSER

Öz

Kanser, günümüz dünyasında en sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Kanser, hücre veya hücre topluluğunun çeşitli çevresel veya genetik etmenlerle anormal bir şekilde çoğalması durumunda oluşan bir hastalıktır. Özellikle gelişen dünyada kanser sorunları gün geçtikçe artmaktadır. Önemli ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olan kanserin tam ve kesin bir tedavisi yoktur. Kanser, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi operasyonlar gibi birçok tedavi yöntemiyle kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadır. Son zamanlarda bu tıbbi tedavilerin yanında tıbbi beslenme tedavileri de ön plana çıkmakta ve birçok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan biri ise 1920'lerden beri epilepsi hastalarının tedavisinde kullanılan ketojenik diyetdir. Ketojenik diyet tedavisinin kanserli hastalarda tümör büyümesini kontrol altına alan bir antikanser öge olacağı çalışmalarda sunulmuştur. Ketojenik diyet tedavisinde tek bir kanser türüne özgü olarak değil birçok kanser türünde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu derlemenin amacı, ketojenik diyetin çeşitli kanser türlerinde beslenme tedavisi olarak kullanılmasının hastalarda meydana getirdiği etkilerini ve kullanımının güvenilirliğini literatürdeki çalışmalar ışığında değerlendirmektir. Bu derlemenin amacı, çeşitli kanser türlerinde ketojenik diyetin beslenme tedavisindeki rolünün etkinliği ve güvenilirliğini literatürdeki çalışmalar ışığında değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Ketojenik diyet, Tıbbi beslenme tedavisi

REVIEW

KETOGENIC DIET AND CANCER

Abstract

Cancer is one of the most common health problems which has been experienced by people around the world. Cancer is a disease that occurs when the cell or its cell tissue multiplies abnormally by various environmental or genetic factors. Yet cancer is known as a very serious public health problem, it is also becoming an important issue in terms of its increasing trend seen globally. There is no prompt and accurate treatment method to defeat cancer. Chemotherapy, radiotherapy and surgical operations are the medical techniques which are most commonly used to keep the effects of cancer under control. Besides these medical treatments, there are also medical nutrition alternatives that have recently become popular both in treatment procedures and in research studies. Ketogenic diet is one of the methods which has been used in the treatment of epilepsy patients since 1920s. Studies indicate that ketogenic diet therapy will be an anticancer element controlling tumor growth in patients with cancer. It is observed that the ketogenic diet treatment can give successful results not only for a single cancer type but also for different types of cancer. The purpose of this review is to evaluate the effectiveness and reliability of the role of the ketogenic diet in nutritional therapy in various cancer types in the light of studies in the literature.

Keywords: Cancer, Ketogenic diet, Medical nutrition therapy

1.Giriş

Kanser son yılların en önemli toplumsal sağlık problemlerinden biridir. Dünya çapında ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer alan kanserin yapılan araştırmalara dayanarak 2030 yılına kadar hızlı bir artış ile birinci sıraya yerleşeceği öngörülmektedir (1).

Yaşamsal faaliyetlerin devamlılığı için hücreler sürekli olarak kendilerini yeniler. Terminal dönemi tamamlayan hücreler apoptoza uğrayarak yerini yenilere bırakır. Bu süreç genler tarafından kontrol altına alınır. Hücrelerin bölünüp çoğalmasından sorumlu genler, hücrelerin aşırı proliferasyonunu engelleyerek anormal gelişimlerin önünü keserler. Bazen hücreler çoklu faktörlerin etkisiyle DNA'sında ve genlerde oluşan değişiklikler sonucu kontrolsüz olarak bölünmeye başlarlar ve normalde olmayan bir oluşum meydana getirirler. Bu durum kanser olarak tanımlanmaktadır (2).

Mevcut kanser vakalarının (%56,8) ve kanserden kaynaklanan ölümlerin (%64,9) yarısından fazlasının az gelişmiş ülkelerde olduğu saptanmıştır (1).

Son zamanlarda ketojenik diyet hem hayvan modellerinde hem de insanlarda yeni bir kanser tedavisi olarak ortaya çıkmıştır. Preklinik çalışmaların bazıları, ketojenik diyetin; tümör büyümesini azaltmak ve hayvan modellerinde prostat kanseri, kolon kanseri ve mide-bağırsak kanseri gibi birçok kanser türünde sağkalım üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (3).

Bu derlemenin amacı; çeşitli kanser türlerinde ketojenik diyetin beslenme tedavisindeki rolünün etkinliği ve güvenilirliğini literatürdeki çalışmalar ışığında değerlendirmektir.

2.Gereç ve Yöntem

Genel literatür taraması ile Pubmed, Web of Science veri tabanları kullanılarak son 10 yılda yapılan çalışmalar taranmıştır. İnsan ve Hayvan çalışmaları, metaanalizler, kohort çalışmaları ve prospektif çalışmalar da dahil olmak üzere ketojenik diyet, kanser anahtar sözcükleri girilerek 324 makaleye ulaşılmıştır ve 38 makale seçilip konuya ilişkin yapılan yayınlarda genel kabul görmüş bilgilerin yer aldığı çalışmalar derlemeye dahil edilmiştir.

3.Tartışma

3.1. Kanser Epidemiyolojisi

Kanser, insidans ve mortalite açısından yüksek bir oranda olan hastalıktır. Kanser türleri karşılaştırıldığında bazı kanser türlerinin diğer kanser türlerine göre cinsiyet ve görülme sıklığı açısından farklılıklar göstermektedir. Örneğin, akciğer kanseri dünya çapında en yaygın görülen bir kanser türüdür. İkinci olarak en yaygın görülen kanser türü ise çevrede en fazla şahit olunan ve cinsiyete bağlı olarak da en çok kadın cinsiyetinde görülen meme kanseridir. Tüm kanser türleri ele alındığında erkeklerde insidans kadınlara oranda daha yüksektir (2).

Pasifik Adaları ülkelerinde erkeklerde görülen en yaygın kanser türü başta prostat olmak üzere karaciğer ve mide kanseri olarak ortaya çıkmaktadır. Tüm dünya genelinde olduğu gibi Pasifik Adaları ülkelerinde de kadınlarda en yaygın olarak görülen kanser türü meme kanseridir. Meme kanseri insidansı yüksek olduğu gibi rahim kanserinin de insidansı oldukça yüksektir. Bu ülkelerde kanser türlerinin cinsiyetler üzerinde görülme yüzdeleri erkekler arasında prostat (%30), akciğer (%19); kadınlarda ise meme (%31), tiroid (%12) olarak bildirilmiştir. Aynı zamanda bu ülkelerde ölüm nedenlerinin çoğu kanser kaynaklıdır (4).

Nüfus kaynaklı epidemiyolojik çalışmalar tümörlerin en sık mide ve incebağırsakta saptandığını, bu vakaların 60'lı yaşlarda olduğunu ve cinsiyet bakımından eşit bir dağılımda olduğunu göstermektedir. Gastrointestinal stromal tümörünün yol açtığı kanser insidansı Kuzey Norveç, Çin ve Kore'de dünyadaki kanser vakalarının birçoğunu oluşturmaktadır. Çek Cumhuriyeti ve Kuzey Amerika'da ise düşük insidans görülmektedir (5).

Japonya'da mide kanserinin görülme sıklığı Amerika Birleşik Devleti'ne göre 7-8 kat fazladır. Belçika'da akciğer kanserinin görülme sıklığı Japonya'ya göre 3 kat daha fazladır. Coğrafya kaynaklı bu farklılıkların nedeni kısmen genetik yatkınlıktan kaynaklı mümkün olsa da büyük ölçüde çevresel etkenler ile ilişkilendirilmektedir (6).

Mevcut literatür, kanser türlerinin epidemiyolojisini tam olarak değerlendirememekle

beraber 2015 yılına kadar kanser tanısı mevcut olan hastaların %5.14'ü karaciğerle ilgilidir. Meme kanseri, 20-50 yaş arası kadınlar için karaciğer metastazı olan en yaygın kanser türüdür. Kolon kanseri ise 20-50 yaş arası erkekler için karaciğer metastazı olan en yaygın kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Kanserlerin çoğu 55 yaşın üzerinde görülebildiği gibi her yaşta görülebilir. Kanser, değişik yaş gruplarında farklı sıklıklarla ortaya çıkmaktadır (6).

3.2. Kanser Etiyolojisi

Kanser oluşumu temelde genetik ve epigenetik birikiminden kaynaklı olarak meydana gelmektedir. Bu faktörlerin içine çeşitli çevresel faktörlerin eklenmesiyle beraber risk oranının artmasına neden olmaktadır. Çevresel faktörlerinin haricinde bireysel faktörler de kanserin meydana gelme olasılığını yükseltmektedir. Bireysel faktörlerin başında genetik yatkınlık yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışmaya göre kanser kaynaklı ölümlerin %35'i önlenebilir veya değiştirilebilir risk faktörlerinden oluşmaktadır. Önenebilir ve değiştirilebilir risk faktörleri ise bireyin alkol ve tütün benzeri madde kullanımı, toplumun ekonomi seviyesi, enfeksiyonlar, parazitler, ultraviyole ışıklarına maruz kalınması ve bireylerin diyet şekilleridir (8).

Kimyasal ajanlara ve toksinlere maruz kalmak safra kesesi kanseri riskini arttırabilmektedir. Diğer risk faktörleri arasında olan gıda kaynaklı trematodların kronik hastalıklara dönüşerek safra yolunda kötü huylu tümör oluşumuna yol açabileceği sonucu mevcuttur (9).

Yetersiz beslenme kansere yol açabileceği gibi obezite de kanser sebepleri arasında gösterilmektedir. Tüm kanserlerin yaklaşık %20'sinin aşırı kilolardan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Obezite tek başına tüm dokularda kanser riskini aynı miktarda arttırmasa da aşırı kilo ve kanser arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Mevcut çalışmalar menopoz sonrası 10 kilogramdan fazla kilo kaybı yaşayan kadınlarda meme kanseri riskinin %50 oranda azaldığını göstermektedir (10).

Diyetle alınan nitrat, nitrit ve nitrozaminler sağlık açısından risk oluşturmaktadır.

Bu bileşikler diyetle yeşil yapraklı sebzeler ile alınabildiği gibi işlenmiş etlerde lezzet arttırıcı, nitratin potasyum ve sodyum tuzları ya da renklendirici şeklinde gıda katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Nitrat, insan vücudunda tükürük salgısıyla nitrite indirgenmektedir. Nitrit ise mide asidiyle nitrozaminlere dönüşmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı nitrozamin bileşiklerini insanlar için muhtemel kanserojen maddeler olarak kabul etmiştir (11).

Değiştirilebilir risk faktörleri arasında olan diyet faktörü kanserin önlenmesinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Diyet, insan sağlığının çeşitli yönlerini etkileyebilir. Diyetin diğer hastalıklarda da ilişkisi olduğu gibi kanserle de ilişkisi bulunmaktadır. Toplumların beslenme alışkanlıkları diğer hastalıklarda olduğu gibi kansere yakalanma riskini değiştirebilir. Ülkesel bazda ele alındığında hızlı yemek yeme kültürünün olduğu ülkelerde besin içerikleri ve pişirme yöntemleri gibi birçok unsur tetikleyici sebep olabilir. Beslenme anlayışı ve biçimi karmaşık hastalıklara yol açabilmekte ve kanser gibi hastalıkları da meydana getirmektedir (12).

3.2.1. Kanserde Tedavi

Kanserin birden fazla tedavi yöntemi vardır. Kemoterapi, kanserin başlıca tedavilerinden biridir (13). Kemoterapi, hastalığın daha fazla ilerlememesi veya yavaşlatılması için uygulanmaktadır. Radyoterapi ise ışın tedavisi olup hastalığı durdurmak veya yavaşlatmak için uygulanmaktadır. Kemoradyoterapi hastada cerrahi müdahalenin mümkün olmadığı durumlarda uygulanır. Cerrahi operasyon organdaki tümörlü bölümün tamamını veya bir kısmını çıkarmayla meydana gelen bir tedavi yöntemidir. Son olarak immünterapi ise kanser hastalığının meydana getirdiği immün sisteminin zayıflaması durumunda immün sistemi güçlendirici bir tedavi olarak uygulanmaktadır (2).

Teknolojinin ilerlemesiyle beraber radyasyon tedavisi de ilerlemektedir. Gelişmiş radyasyon tedavileri sayesinde terapötik oran arttırılmaktadır (14). Ancak kanser, hala önemli bir ölçüde tamamlayıcı yaklaşımlardan yoksundur (15).

3.2.2. Kanser Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi

Kanser, dünya çapında en büyük halk sağlığı sorunları arasında yer almakta olup kardiyovasküler hastalıklardan sonra gelen en yaygın ikinci hastalıktır (15,17). Kanser tedavilerinin önemi kadar sürdürülebilirliği sağlamak, süreci en verimli bir şekilde geçirmek için tıbbi beslenme tedavisi de oldukça önemlidir. Kanser hastalarında tıbbi beslenme tedavisinin amacı, hastaların günlük enerji, makro ve mikro besin öğelerinin gereksinimlerini karşılamaktır. Beslenme tedavisi hastanın günlük hayatını olabildiği kadar sekteye uğratmadan devam edebilmesi için önemlidir. Kanserde beslenme müdahalesi; hastalığın önlenmesi, tedavisi ve destekleyici tedavi olarak kullanılması bakımından önemlidir (16).

3.3. Ketojenik Diyet ve Kanser

3.3.1. Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet; yeterli protein, düşük karbonhidrat ve yüksek yağdan oluşan bir beslenme şeklidir. Bir diyetin ketojenik olarak tanımlanabilmesi için karbonhidratın kısıtlanması gerekmektedir. Günlük karbonhidrat miktarı 50 g/gün'den az olması gerekmektedir (17).

Ketojenik diyet 1920'li yıllarda inatçı epilepsi hastalığının tedavisi için kullanılan yüksek yağlı düşük karbonhidratlı bir diyettir (18). Karbonhidrat bakımından oldukça fakir olan bu diyetin uygulandığı hastaların kanında keton cisimlerine rastlanmış ve ketojenik diyet adını alarak uygulanmıştır (15). Ketojenik diyetin ana özelliği oruç durumuna oldukça benzer oluşudur (17). İnsan beyni enerji için sadece glikozu kullanır. Glikoz ise karbonhidratların sindirimi sonucu elde edilen bir monosakkarittir. Sağlıklı bir yetişkinin beslenmesinde makro besin öğesi dağılımı şu şekildedir: Günlük enerjinin %55-60'ı karbonhidratlardan, %25-30'u yağlardan, %10-15'i proteinlerden sağlanmaktadır. İnsan beyni kullanmak üzere yeterli miktarda glikoz bulamadıysa ya da tüm depolar boşaldığında, enerjisi kullanmak üzere karbonhidrat dışındaki makro besin öğelerini (sırasıyla yağ ve protein olmak üzere) kullanır. Günlük enerjinin çoğunun yağlardan karşılandığı diyetlerde yani ketojenik

diyetlerde karbonhidrat az olduğundan dolayı enerji için yağlar kullanılır. Beslenme ketozisi, kanda 0,05 mmol/L'yi aşan β -hidroksibütirat konsantrasyonları olarak tanımlanan fizyolojik bir durumdur (19). Ketojenik diyet açlığı simüle ederek kanda ketonları arttırmakta ve kan glikoz seviyesini düşürmektedir. Böylelikle yüksek oranda yağ asidi oksidasyonuna ve asetil-CoA üretiminde artışa neden olmaktadır (20). Ketonlar hepatositlerin mitokondrileri tarafından üretilen organik bileşiklerdir. Aynı zamanda belirli bir miktarda kalp, bağırsak, böbrekler ve beyinde de üretilirler (15).

3.3.2. Kanser Hastalarında Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet son zamanlarda insülin salgılanmasını azaltmak ve yağ asitlerini keton cisimciklerine dönüştürerek yakıt için yağ oksidasyonuna geçmek için kanserde potansiyel bir metabolik tedavi olarak karışımıza çıkmaktadır (18). Ketojenik metabolik tedavi birçok kanser türlerinde yeni bir tamamlayıcı ya da alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır (21). Preklinik çalışmalar doğrultusunda ketojenik diyet, çoğu tümörün gelişmesini yavaşlatmakta, durdurabilmekte ve hastaların sağ kalım sürelerini uzatabilmektedir. Diyetin uygulanmasıyla birlikte metastaz potansiyeli düşürdüğüne dair olumlu sonuçlar mevcuttur. Ayrıca hastalarda ketojenik diyet uygulanırken diyete MCT, omega-3 gibi yağ asitleri ilave edilebilir. Ketojenik diyetin başarılı bir şekilde uygulandığı nöroblastomlu hastalarda tümörün büyümesi baskılanabilmektedir (15).

Kanserli hastalarda glikoz metabolizmasının kullanılması durumunda IGF (insülin benzeri hormon) gibi hormonların seviyelerinin artacağı ve buna bağlı olarak tümör hücreleri de gelişim halinde olmaktadır. Bu durumu engellemek için kanserli hastalarda ketojenik diyet uygulanarak farklı bir metabolizma yolu izlenmektedir. Ketojenik diyet normal miktarda protein içermesinden ve esansiyel aminoasit içeriğinden dolayı tümör hücrelerinin büyümesini baskılayabilmektedir. Diyetin kanserli hastalar üzerinde uygulanması terapötik açıdan uygun görülmeyle beraber, uygulanabileceği yönünde

fikir birlikleri mevcuttur. Özellikle glioblastoma ve kolon kanseri hastalarında sağ kalım süresini arttırmaktadır (17).

Kemoterapi ile ketojenik diyet uygulanması metastaz oranını önemli ölçüde azalmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda ketojenik diyet tedavisinin uzun vadede uygulanması sonucunda prognozlarında iyileşme görülmüştür. Diyet tedavisinin uygulanmasıyla beraber hastalarda sağ kalım oranı anlamlı bir şekilde artmaktadır. Tüm tetkikler değerlendirildiğinde güvenli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (22). Elde edilen sonuçlar mekanik akıl yürütme ile doğrulanmış olup vaka raporları ve klinik çalışmalar ile de umut verici görünmektedir. Aynı zamanda ketojenik diyetin kanser tedavisindeki en önemli rollerinden biri de hasta için hayat kalitesini artırıcı etkisi bulunmasıdır (23).

3.4. Kanser Türlerinde Ketojenik Diyet Tedavisi

3.4.1. Yumurtalık, Endometriyal ve Prostat Kanseri Ketojenik Diyet Tedavisi

Yumurtalık ve endometriyal kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda görülen en ölümcül kadın kanser türleri arasındadır ve iki kanser türü de obezite ile ilgilidir. Ketojenik diyet obezite ile artan insülini düşürücü etkiye sahiptir. Buna göre ketojenik diyet, yumurtalık ve endometriyal kanserlerindeki proliferasyon için gerekli büyüme faktörlerini azaltabilir (24).

Yumurtalık kanseri olan hastalarda terapötik bağlam sayısı dikkate değerdir. Yumurtalık kanserinde ketojenik diyet tedavisinin uygulanmasıyla, diğer düşük yağlı diyetlerin uygulanmasına kıyasla hastalarda kan lipit profilinin olumsuz bir şekilde etkilendiği görülmemekte ve bu diyetin uygulanmasında bir sakınca görülmemektedir. Ketojenik diyet ve düşük glisemik indeksli diyetler karşılaştırıldığında hastalarda ketojenik diyetin diğer diyete göre iyileştirme oranı daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda düşük karbonhidratlı diyetlerin yumurtalık kanseri olup aynı zamanda hiperlipidemisi olan hastalara uygulanmasıyla trigliserit değerlerinde düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir (25). Yumurtalık ve endometriyal kanseri olan kadınlarda ketojenik

diyet yaşam kalitesini düşürmeyeceği gibi fiziksel işlevi iyileştirebilir, enerjiyi artırabilir ve belirli yiyeceklere olan istekleri azaltabilmektedir (26). Ayrıca karbonhidrat içermeyen ketojenik diyetlerin, düşük miktarda karbonhidrat diyetleri gibi yüksek yağlı diyetlerin prostat kanserinin ilerlemesini yavaşlatmak için kullanılabilirliği belirtilmektedir (27).

3.4.2. Beyin Tümörü Glioblastoma Multiforme Kanseri Ketojenik Diyet Tedavisi

Glioblastoma multiforme (GBM), beyin tümörlerinin birincil en kötü huylu formu olarak kabul edilir. Gliomlar, merkezi sinir sisteminde meydana gelen genelde kötü huylu tümörlerdir. Multimodal tedaviye rağmen kemoterapi, radyoterapi, cerrahi operasyonlar bu hastalığın kesin tedavisi olarak kabul edilmemektedir. Kanser tedavilerinin yanında ketojenik diyet tedavisi bu kanser türünün tedavisinde önerilmektedir. Ketojenik diyetin glioblastoma multiforme hastalığında tıbbi beslenme tedavisi olarak kullanılmasının sebebi damarlanmayı, IGF salınımını ve apoptozisi azaltıcı etkisinin olmasıdır. GBM hastalığında sağlıklı nöral dokudan farklı olarak, tümör hücrelerinin gelişmesi ve büyümesi için glikoza ihtiyaç vardır. Buna göre kanserli hücreler keton cisimlerini kullanamamaktadır ve halen glikoza bağımlı haldedir. Bu nedenle glikozdan kısıtlı diyet yani ketojenik diyet uygulandığında GBM'li hastalarda esas enerji kaynağı yetersiz kalacaktır. Böylelikle kanserli hücrelerin büyüme ve çoğalması durdurularak ya da azalarak, hastaların sağ kalım sürelerinde artış gözlenebileceği belirtilmektedir (28). Ketojenik diyetler obez hastalarda vücut ağırlığını azaltmakta ve kan lipit profillerini düzenlemektedir. Kandaki glikoz, insülin ve IGF-1 seviyelerini düşürerek tümör büyümesini inhibe etmektedir (29). Belirli süre ketojenik diyet tedavisi uygulanmış glioma hastalarında, diyet tedavisinin sonlandırılmasıyla birlikte tümörlerinde nüks meydana gelmiştir (20).

GBM hastalığında ketojenik diyet tedavisinin kemoradyasyon tedavisi ile ilk ameliyat sonrasında uygulanmasının güvenilir olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (30, 31).

3.4.3. Karaciğer Kanserinde Ketojenik Diyet Tedavisi

Karaciğer kanseri insidansı gün geçtikçe artmaktadır. 2018 Küresel Kanser İstatistik raporuna göre karaciğer kanseri en sık teşhis edilen altıncı kanser türü olup kanser türlerinin mortalitesi değerlendirildiğinde dördüncü sıradadır. Hepatosellüler karsinom (HCC) en sık görülen kötü huylu tümördür. HCC'li hastalar için birçok tedavi yöntemi geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Kanserli hücreler daha yüksek glikoliz ve laktata sahip atipik metabolizma sergilemektedir. Karaciğer; glikoz, lipid ve kolesterol metabolizmalarında rol oynamaktadır. Bu nedenle HCC görülen hastalarda bu metabolizma doğrudan etkilenmektedir. Ketojenik diyet kanser tedavisinde yakıt için yağ oksidasyonu kullanarak keton cisimlerini kullanır. Karaciğer kanserinde ketojenik diyetin uygulanmasıyla beraber lipid metabolizmasında değişiklik meydana gelmektedir. Enzimlerin regüle edilmesiyle beraber tümörü inhibe etmek için keton üretimi artırılabilir. Ketojenik diyet uygulayan karaciğer hastalarında tümör büyümesi oranı daha düşüktür. Buna ek olarak ketojenik diyet uygulayan karaciğer hastalarında tümör büyüme hızı ve tümör ağırlığı da daha düşük olabilmektedir (18).

3.4.4. Meme Kanserinde Ketojenik Diyet Tedavisi

Meme kanseri, meme hücrelerinin değişime uğrayıp kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan bir kanser türüdür. Meme kanserinin görülme sıklığının son yıllarda oldukça arttığı bildirilmiştir. Yüksek insülin seviyesi meme kanseri riskini arttırmakta ve meme kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Meme kanseri hastalarında ketojenik diyet tedavisinin uygulanmasıyla açlık insülin seviyelerinin normal diyetle beslenen bireylere oranla daha düşük olmaktadır. Bu nedenle, glikoz ve karbonhidratların diyetle kısıtlanmasıyla glikoz mevcudiyetinin azaltılması, tümör büyümesini olumlu yönde etkileyebilmektedir. Aynı zamanda ketojenik diyet uygulanan meme kanseri hastalarında kanser evrelerinin iyileşmeye dönüştüğü ve tümör hücrelerinin önemli ölçüde küçülebilmektedir. Ketojenik

diyet tedavisinin özellikle ileri düzey evrede olan meme kanseri hastalarında metastatik olan hastalara kıyasla daha fazla olumlu etki gösterdiği belirtilmektedir. Meme kanseri hastalarında ketojenik diyet tedavisi uygulanmasıyla beraber tümör boyutunda küçülme ve kanser evresinde gerileme görülmektedir. Aynı zamanda tümör büyümesini engelleyen bir metabolik ortam oluşturmaktadır (21,29).

Kanser tedavisinde birçok engelle karşılaşılmıştır. En önemli engellerden biri çoklu ilaç direncinin (MDR) gelişimidir. İlaçlar kanser tedavisinde direnç oluşturabilmektedir. Meme kanserinde ketojenik diyetle beraber melatonin takviyesi ilaç direncini kırabilmektedir. Ketojenik diyet ATP'yi azaltarak ilaç direnç pompalarının direncini azaltmaktadır. Bu etki melatonin takviyesiyle de daha fazla artırılabilir. Böylelikle tümör boyutunda küçülme ve iyileşme görülmektedir. Ketojenik diyetin antikanser etkisi tek başına değil bazı takviyelerle beraber etkili olmaktadır (13).

Ketojenik diyetin, metastaz oranını azaltıcı etkisi mevcut olup diyet tedavisinin meme kanserinde sağ kalım sürelerini artırdığı bildirilmektedir. Sonuçlar birleştirildiğinde kanser tedavisinde ketojenik diyetlerin potansiyel değerini desteklemektedir. Ketojenik diyet tedavisi genel terapötik iyileştirme sağlarken hastanın sağ kalım süresini uzatabilmektedir (32). Meme kanseri hastalarında ketojenik diyet tedavisi kemoterapinin yan etkilerini azaltırken etkinliğini de artırabilmektedir (33). D3 vitamini ve oleik asitle zenginleştirilmesine dayalı ketojenik beslenme meme kanserinin tamamlayıcı tedavisinde faydalı olabilmektedir (34).

3.4.5. Tiroit Kanserinde Ketojenik Diyet Tedavisi

Diferansiye tiroit kanseri en yaygın endokrin kanseridir. Son yıllarda hassas tanı testleriyle beraber görülme sıklığı da artmıştır (35). Anaplastik tiroit kanseri, en agresif ve en ölümcül kanser türüdür. Karsinom ölümlerinin %40'ını anaplastik tiroit kanserleri oluşturmaktadır. Genellikle bireyin boynunda bir kitle ile teşhis edilmektedir. Ketojenik diyet, vücudun normal enerji metabolizması yerine enerji kaynağı

olarak yağ ve ketonları kullanarak tiroit kanseri olmak üzere diğer malign türlerinde ilerlemeyi azaltıcı etki sağladığı belirtilmektedir. Ketojenik diyet ek olarak N-Asetil sistein takviyesi glikolitik azalmaya neden olup tümör hücrelerinin çoğalmasını azaltmaktadır (36).

3.4.6. Mide Kanseri Ketojenik Diyet Tedavisi

Mide kanseri, diğer kanser türlerine göre kısmen engellenebilir bir kanser türüdür. Ketojenik diyet mide kanseri hastaları için umut verici bir tıbbi beslenme tedavisidir. Yapılan çalışmalarda ketojenik diyet tedavisi uygulanan mide kanseri hastalarda sağ kalım oranları artmaktadır. Ketojenik diyetin mide kanseri hastaları için tümörün metaboliz düzensizliğini hedefleyip kötü huylu hücrelerin faaliyetlerini azaltmak için potansiyel bir tedavi olarak kullanılabilmesine yönelik bilgiler mevcuttur. Metabolik olarak desteklenen kemoterapi (MSCT) ile ketojenik diyet, lokal hipertermi ve hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) ile tedavinin uygulanması durumunda ileri evrede olan mide kanseri hastaları için umut verici olabilmektedir (37).

3.5. Ketojenik Diyetin Kanser Tedavisinde Yan Etkileri/ Olumsuz Etkileri

Ketojenik diyetinin kanser tedavisinde potansiyel tedavi olarak kullanılabilmesi gibi yan etkileri ve olumsuz yönleri de mevcuttur.

Ketojenik diyet tedavisi uygulanan kanser hastalarında daha sonra normalize edilen hiperürisemi ve hiperlipidemi gözlemlenebilmektedir. Ketojenik diyet tedavisi uygulanmaya başlandığında ilk haftalarda serum ürik asit seviyesi anlamlı bir seviyede iken, daha sonra ciddi bir artış meydana gelebilmektedir. Hastalarda toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyesinde anlamlı bir artış gözlemlenmektedir. Ek olarak hastalarda birtakım kardiyovasküler hastalıklar gözlemlendiğine dair bilgiler mevcuttur. Hastalarda ikinci derece kabızlık, mide ağrısı ve ishal oluşabilmektedir. Fakat daha sonra bu komplikasyonların düzelebildiği belirtilmektedir. Bu etkilerin dışında hastalarda ciddi kilo kaybı meydana gelebilmektedir. Bu kilo kaybının

büyük bir kısmı yağ kütlelerinden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca ketojenik diyet tedavisi uygulanan hastalarda ciddi reflü komplikasyonları başlayabilmektedir (22).

Ketojenik diyet tedavisi kabızlık, kas krampları, ishal ve soğuk ekstremiteler komplikasyonlarını meydana getirebilir (25). Özellikle glioma hastalarında ketojenik diyet tedavisinin en olumsuz yönü ağırlık kaybı üzerinedir (38).

Literatür çalışmaları daha çok hayvan denekleri üzerinde yapılmakta ve insanlar için farklı sonuç verebilmektedir. Buna bağlı olarak ketojenik diyetin kanser tedavisinde çok güvenilirdir olmadığına dair bilgiler mevcuttur (31).

4. Sonuç

Kanser dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalar hastalarda uygulanan ketojenik diyet tedavisinin sağ kalım oranını artırdığı ayrıca mevcut tümörlerin büyümesini durdurma veya yavaşlatma etkisinin mevcut olduğunu belirtmektedir. Literatürde mevcut olan bazı çalışmalar ketojenik diyetin bu etkilerini savunsa da çalışmaların kısıtlı olmasından dolayı ketojenik diyetin antikanser etki olarak kullanılabilir veya kanser tedavisinde potansiyel bir tedavi yöntemi olarak kullanılmamasının güvenilirliği tartışmalıdır.

Kanserli hastalarda ketojenik diyet tedavisinin klinik çalışmaları daha çok hayvan denekleri üzerine olmakla beraber aynı zamanda kısıtlıdır. Fare ve insan fizyolojisi karşılaştırıldığında hayvan deneklerinde elde edilen sonuçların insanlar üzerinde uygulanıp çıkan sonuçların benzer olması hakkında halen net bir sonuç elde edilememiştir. İnsanlar üzerindeki klinik çalışma sayısı net bir sonuç için yeterli değildir. Dolayısıyla olumlu ve olumsuz etkilerin doğru olarak değerlendirilip ketojenik diyetin kanser tedavi yöntemi olarak kullanımına başlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazar Katkıları

Araştırma fikir ve tasarımı: H.K. Aras; Literatür taraması: R.M. ÖZER; Makale yazımı: R.M. ÖZER; Analiz, denetleme, eleştirel inceleme ve son kontrolün yapılması: H.K. ARAS.

Kaynaklar

1. Çevik, B. A., Pirinççi, E. Beslenme ve Kanseri. *Fırat Tıp Derg.* 2017;22(1): 1-7.
2. Akbulut G. *Kanserde Beslenme Tedavisi*, Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, 2019.
3. Chung HY, Park YK. Rationale, Feasibility and Acceptability of Ketogenic Diet for Cancer Treatment. *J Cancer Prev.* 2017;22(3):127-134.
4. Tervonen H., Foliaki S., Bray F., Roder D. Cancer epidemiology in the small nations of Pacific Islands. *Cancer Epidemiol.* 2017;184-192.
5. Søreide K., Sandvik O.M., Søreide J.A., Giljaca V., Jureckova A., Bulusu V.R. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:39-46.
6. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2016;5(3), 154-165.
7. Horn S.R., Stoltzfuz K.C., Lehrer E.J., Dawson L.A., Tchelebi L., Gusani N.J., Sharma N.K., Chen H., Trifiletti D.M., Zaorsky N.G. Epidemiology of liver metastases. *Cancer Epidemiol.* 2020;67:101760.
8. Lewandowska A.M., Rudzki M., Rudzki S., Lewandowski T., Laskowska B. Environmental risk factors for cancer – review paper. *Ann of Agric and Environ Med.* 2019;22; 26(1): 1–7.
9. Rustagi T., Dasanu C.A. Risk Factors for Gallbladder Cancer and Cholangiocarcinoma: Similarities, Differences and Updates. *J of Gastrointest Cancer.* 2012; 43(2):137–147.
10. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes.* 2013;2013:291546.
11. Moazeni M, Heidari Z, Golipour S, Ghaisari L, Sillanpää M, Ebrahimi A. Dietary intake and health risk assessment of nitrate, nitrite, and nitrosamines: a Bayesian analysis and Monte Carlo simulation. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(36):45568-45580.
12. Plotti F, Terranova C, Luvero D, Bartolone M, Messina G, Feole L, Cianci S, Scaletta G, Marchetti C, Di Donato V, Fagotti A, Scambia G, Benedetti Panici P, Angioli R. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy.* 2020;65(3-4):77-84.
13. Talib WH. A ketogenic diet combined with melatonin overcomes cisplatin and vincristine drug resistance in breast carcinoma syngraft. *Nutrition.* 2020;72:110659.
14. Bradley JA, Mendenhall NP. Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer. *Annu Rev Med.* 2018; 29;69:277-288.
15. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab.* 2020;33:102-121.
16. Heber D, Li Z. Nutrition Intervention in Cancer. *Med Clin North Am.* 2016;100(6):1329-1340.
17. Minzer S. Effectiveness of Ketogenic Diets on the Survival of Adult Oncological Patients. *Nutr Cancer.* 2020;19:1-11.
18. Wang YH, Suk FM, Liao YJ. Loss of HMGCS2 Enhances Lipogenesis and Attenuates the Protective Effect of the Ketogenic Diet in Liver Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 4;12(7):1797.
19. Klement RJ, Schäfer G, Sweeney RA. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study. *J Tradit Complement Med.* 2019;21;10(3):180-187.
20. Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. *J Lipid Res.* 2015;56(1):5-10.
21. Khodabakhshi A, Akbari ME, Mirzaei HR, Seyfried TN, Kalamian M, Davoodi SH. Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 2021;40(3):751-758.
22. Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, Nagai N, Shimosegawa E, Nakata H, Saito H, Nakano M, Takeuchi M, Kanki H, Kagitani-Shimono K, Kijima T. Promising Effect of a New Ketogenic Diet Regimen in Patients with Advanced Cancer. *Nutrients.* 2020;19;12(5):1473.
23. Klement RJ. The emerging role of ketogenic diets in cancer treatment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(2):129-134.
24. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Alvarez RD, Leath CA III, Huh WK, Bevis KS, Kim KH, Straughn JM Jr, Gower BA. A Ketogenic Diet Reduces Central Obesity and Serum Insulin in Women with Ovarian or Endometrial Cancer. *J Nutr.* 2018;1;148(8):1253-1260.
25. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Gower BA. A Ketogenic Diet Is Acceptable in Women with Ovarian and Endometrial Cancer and Has No Adverse Effects on Blood Lipids: A Randomized, Controlled Trial. *Nutr Cancer.* 2020;72(4):584-594.

26. Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, Soleymani T, Gower BA. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10(9):1187.
27. Mann S DO, Sidhu M DO, Gowin K DO. Understanding the Mechanisms of Diet and Outcomes in Colon, Prostate, and Breast Cancer; Malignant Gliomas; and Cancer Patients on Immunotherapy. *Nutrients*. 2020; 12(8):2226.
28. Ciusani E, Vasco C, Rizzo A, Girgenti V, Padelli F, Pellegatta S, Fariselli L, Bruzzone MG, Salmaggi A. MR-Spectroscopy and Survival in Mice with High Grade Glioma Undergoing Unrestricted Ketogenic Diet. *Nutr Cancer*. 2020;21:1-8.
29. Rieger J, Bähr O, Maurer GD, Hattingen E, Franz K, Brucker D, Walenta S, Kämmerer U, Coy JF, Weller M, Steinbach JP. ERGO: a pilot study of ketogenic diet in recurrent glioblastoma. *Int J Oncol*. 2014;44(6):1843-52.
30. van der Louw EJTM, Olieman JF, van den Bemt PMLA, Bromberg JEC, Oomen-de Hoop E, Neuteboom RF, Catsman-Berrevoets CE, Vincent AJPE. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919853958.
31. Thomas JG, Veznedaroglu E. Ketogenic Diet for Malignant Gliomas: a Review. *Curr Nutr Rep*. 2020;9(3):258-263.
32. Zou Y, Fineberg S, Pearlman A, Feinman RD, Fine EJ. The effect of a ketogenic diet and synergy with rapamycin in a mouse model of breast cancer. *PLoS One*. 2020 3;15(12):e0233662.
33. Khodabakhshi A, Seyfried TN, Kalamian M, Beheshti M, Davoodi SH. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020,19(1):87.
34. Branca JJ, Pacini S, Ruggiero M. Effects of Pre-surgical Vitamin D Supplementation and Ketogenic Diet in a Patient with Recurrent Breast Cancer. *Anticancer Res*. 2015;35(10):5525-32.
35. Tella SH, Kommalapati A, Esquivel MA, Correa R. Potential Role of Metabolic Intervention in the Management of Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017 25;7:160.
36. Aggarwal A, Yuan Z, Barletta JA, Lorch JH, Nehs MA. Ketogenic diet combined with antioxidant N-acetylcysteine inhibits tumor growth in a mouse model of anaplastic thyroid cancer. *Surgery*. 2020;167(1):87-93.
37. Iyikesici MS. Survival outcomes of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy in advanced gastric cancer. *Niger J Clin Pract*. 2020;23(5):734-740.
38. Noorlag L, De Vos FY, Kok A, Broekman MLD, Seute T, Robe PA, Snijders TJ. Treatment of malignant gliomas with ketogenic or caloric restricted diets: A systematic review of preclinical and early clinical studies. *Clin Nutr*. 2019;38(5):1986-1994.

