

Kanserli Çocuklarda İştah Uyararı Olarak Siproheptadin Kullanımı

Use of Cyproheptadine as an Appetite Stimulant in Children with Cancer

Arzu Yazal Erdem, Suna Emir, Hacı Ahmet Demir, Bahattin Tunç

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye



Özet

Giriş: Çocuk kanser hastalarında beslenme bozukluğu sıklıkla görülür. Bu hastalarda beslenme durumlarının değerlendirilmesi çok önemlidir. En iyi yaklaşım bu çocuklarda iştahı arttırarak oral gıda alımını arttırmaktır. Kronik hastalığı olan çocuklarda siproheptadin ile iştah artışının uyarılmasını destekleyen bazı çalışmalar vardır. Bu çalışmada amacımız kanserli çocuklarda iştahı arttırarak oral gıda alımını arttırmak amacıyla kullandığımız siproheptadin ile ilgili deneyimimizi paylaşmaktır.

Gereç ve Yöntem: İştah arttırmak için siproheptadin kullanan 14 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tedavi başlangıcında, 4. ve 8. hafta vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, yaşa göre ağırlık Z skorları, iştah durumu ve yan etkiler kayıt edildi.

Bulgular: Siproheptadin yaşları 2,25 ile 16,5 arasında değişen (median: 4,5 yıl) 14 hastada kullanıldı. On bir hastada (%78) 4. ve 8. hafta ölçümlerde kilo artışı saptandı. Hastaların ilk ay ortalama ağırlık artışı 1,44 kg olarak bulundu ($p<0,05$). Yaşa göre ağırlık Z skorları ortalaması -2,22'den -1,56'ya artış gösterdi ($p<0,05$). İlaça bağlı ciddi yan etki bildirilmedi.

Sonuç: Siproheptadin, kanserli çocuklarda özellikle kısa dönem kullanıldığında iştah ve vücut ağırlığı üzerinde olumlu etkileri olan, yan etkileri az bir iştah uyararı gibi görünmektedir. (Güncel Pediatri 2014;2:63-6)

Anahtar kelimeler

Siproheptadin, iştah uyararı, kanser, çocuk

Key words

Cyproheptadine, appetite stimulant, cancer child

Geliş Tarihi/Received : 07.10.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 25.06.2014

DOI:10.4274/jcp.18189

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:
Dr. Arzu Yazal Erdem, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 596 96 00
E-posta: arzu.erdem@gmail.com

Çalışmamız daha önce "Ulusal Pediatrik Onkoloji Kongresi"nde poster olarak sunulmuştur (XVII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi 1-5 Mayıs 2012, Abant-Bolu).

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Abstract

Introduction: Malnutrition is frequently seen in pediatric cancer patients. It is very important to evaluate the nutritional status at diagnosis in these patients. The preferable method to treat cancer associated malnutrition in children is to increase their oral food intake with the help of stimulating their appetite. There are some studies supporting the use of appetite stimulants in patients with chronic illness. In this report, our aim is to share our experience with cyproheptadine as an appetite stimulant in children with cancer.

Materials and Methods: The medical records of 14 children who were used cyproheptadine as an appetite stimulant were retrospectively evaluated. Their weight, height, body mass index, weight for age Z-score, appetite status and side effects were recorded at baseline, 4th week and 8th week.

Results: Cyproheptadine was used in fourteen patients with a median age of 4.5 (range:2.25-16.5 years). Eleven of them demonstrated a response to cyproheptadine (average weight gain was 1.44 kg) Mean weight-for-age z-score was increased from -2.22 to -1.56 ($p<0.05$). No serious adverse events due to cyproheptadine were reported.

Conclusions: It seems that cyproheptadine is a safe and effective agent to stimulate appetite and weight gain in children with cancer, particularly in short term usage. (The Journal of Current Pediatrics 2014;2:63-6)

Giriş

Kanserli çocuklarda iştahsızlık ve oral gıda alımının azalması sık görülür. Çocuk kanser hastalarında beslenme bozukluğu tanıya, tedaviye ve tanısız tetkiklere bağlı olarak değişmekle birlikte %60'a kadar sıklığı bildirilmiştir (1,2). Malnütrisyon nedeni artmış metabolik hız ve kalori ihtiyacı, azalmış besin alımı, salınan sitokinler, ortaya çıkan metabolik bozukluklar gibi nedenlerdir. Kemoterapi ve radyoterapi sonucu bulantı, kusma, iştahsızlık, erken doyma, tat almada değişiklikler ortaya çıkar. Kanser hastalarında malnütrisyon ve kilo kaybının ölüme götüren önemli nedenlerden olduğu bilinmektedir (3).

Yapılmış çalışmalarda düşük veya fazla ağırlıklı çocuklar, yeterli iyi beslenmiş çocuklara göre daha kötü prognozdukları, kaşeksi ilişkili hücrel immünite bozulduğundan daha sık enfeksiyon geçirirler, yara iyileşmeleri gecikir, kemoterapiye toleransları düşüktür, relaps ve mortalite oranları daha yüksektir (4-9). Ağır beslenme bozukluğu olan çocukların oyuna ilgisinin azaldığı, kendini iyi hissetmediği, hastalığı ve tedavisi ile daha az ilgilendiği gösterilmiştir (7). Bu bilgiler varlığında çocuk kanser hastalarının beslenme durumlarının değerlendirilmesi, erken tanı ve tedavi zorunludur.

Kanser hastalarında beslenme desteği tedaviye adjuvant olarak düşünülmelidir (3). Genel olarak bu çocuklar oral supplementler, nazogastrik tüp ve total parenteral nutrisyon ile beslenir. Bu yaklaşımların da çeşitli olumsuz yan etkileri vardır. En iyi yaklaşım bu çocuklarda iştahı arttırarak oral gıda alımını arttırmaktır. Erişkin onkoloji çalışmalarında iştah arttırıcı olarak siproheptadin hidroklorid (SH) ile iştah artışının uyarılması ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır (10-12). Çocuk kanser hastalarında siproheptadin ile iştahın uyarılarak kilo artışının sağlandığı ilk çalışma Couluris ve ark. tarafından yapılmış ve çocuk kanser hastalarında %76 hastanın tam cevap verdiği görülmüştür (13).

Siproheptadin bir serotonin ve histamin antagonistidir, allerjik rinit, allerjik konjonktivit, ürtiker, hafif anjioödem tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Astmatik çocuklarda, kistik fibroziste, kilo alamayanlarda, boy kısalığında, anoreksia nervosa çocuklarda etkili iştah arttırıcı olarak kullanımıyla ilgili çalışmalar vardır (14-17).

Bu çalışmada amacımız, kilo kaybı olan kanserli çocuklarda iştahı arttırarak oral gıda alımını arttırmak amacıyla kullandığımız siproheptadinin etkinliğinin ve yan etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde lenfoma ve solid tümör tanısıyla tedavi edilen, son 1 ay içinde vücut ağırlığının (VA) %5 veya daha fazla kilo kaybı olan ve oral gıda alımı azalan 14 çocuk hastaya indikasyon dışı olarak iştah uyarması etkisinden yararlanmak üzere siproheptadin kısa süreli olarak kullanıldı. Öncesinde endikasyon dışı olarak kullanımı için gerekli izin ve aile onamları alındı. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet, tanı, evre gibi klinik özellikler, tedavi başlangıcında, 4. ve 8. hafta vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), yaşa göre ağırlık Z skorları, iştah durumu ve yan etkiler kayıt edildi. Tedaviye cevapsızlık kilo kaybının devamı olarak düşünüldü. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0) paket programı kullanıldı. Hastaların tedavi başlangıcında, 4. ve 8. haftada vücut ağırlığı, boy, VKİ, yaşa göre ağırlık Z skorları değişimi ki-kare analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastaların yaşları 2,25 ile 16,5 (median:4,5 yıl) arasında değişiyordu. Hastaların dokuzu erkek, beşi kız çocuğu idi. Tüm hastaların ilaca başlamadan önce %5 ve daha fazla vücut ağırlığı kaybı hikayesi vardı. Siproheptadin alan 11 hastada (%78) 4. ve 8. hafta ölçümlerde kilo artışı saptandı. Hastaların ilk ay ortalama ağırlık artışı 1,44 kg (0,5-3,7 kg) olarak bulundu.

Yaşa göre ağırlık z skorları ortalaması -2,22'den -1,56'ya artış gösterdi. Tablo 2'de hastaların VA ve VKİ değişimleri görülmektedir. Hastaların siproheptadin kullanmaya başladıktan sonra 8 hafta içinde VA ve VKİ'sindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,019$ ve $0,018$). Tablo 3'de siproheptadin kullanan olgularının antropometrik özellikleri görülmektedir.

Aileler 10 hastada (%71) belirgin iştah artması belirtti. Dokuz hastada (%64) hafif-orta düzeyde geçici uyku hali ve 5 hastada (%35) hafif ağız kuruluğu görülen yan etkiler olarak bildirildi. Bir hastada da progresif kilo kaybı devam etti.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

No	Yaş (yıl)	Cins	Tanı
1	4	E	Gliosarkom
2	16,5	K	Kolorektal Ca
3	11,7	K	Germinom
4	2,25	E	NBL
5	13,5	E	HL
6	3	K	NBL
7	3,25	K	NBL
8	4,5	E	NHL
9	5,9	E	RMS
10	13,75	K	Germinom
11	3,5	E	Wilms tümörü
12	8,5	E	Ewing Sarkom
13	3,25	E	NBL
14	4,5	E	Germinom

NBL: nöroblastom, HL: Hodgkin lenfoma, NHL: non Hodgkin lenfoma, RMS: rabdomiyosarkoma

Tartışma

Kanser hastalarında kilo kaybı sık görülen ve tedavisi zor bir sorundur. Kötü beslenme hastaların hayat kalitesini ve kanser tedavisini olumsuz etkiler. İştahın uyarılarak gıda alımının artırılması, kilo artışının sağlanması için tercih edilebilecek fizyolojik bir yöntemdir.

Çocuk kanser hastalarında siproheptadin ile iştahın uyarılarak kilo artışının sağlandığı ilk çalışma Couluris ve ark. tarafından yapılmıştır, bu çalışmada 66 çocuk kanser hastasının %76'sının SH'ye iyi cevap verdiği görülmüştür (13). Couluris ve ark. hastaların tama yakınının kilo almış olduğunu, ilk bir ayda ortalama kilo artışı 2,6 kg ve z-skorda ortalama değişim 0,35 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde çocuk kanser hastalarının %78'inde kilo artışı sağlandı, vücut ağırlıklarında ilk bir ayda ortalama 1,44 kg artış izlendi. Couluris ve ark.'nın çalışmasında hematolojik malinitesi olan hastaların diğer solid tümörlü hastalara göre SH'ye daha iyi cevap verdikleri bildirilmiştir.

Tablo 2. Hastaların vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değişimleri

	Bazal	8. Hafta	p değeri
VA median (min-max)	16,4 (8,3-38)	18 (10,3-41,5)	0,019
VKİ median (min-max)	14,45 (12,3-19,3)	15,75 (12,4-19,0)	0,018

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 3. Siproheptadin kullanan olgularının antropometrik özellikleri

Hasta no	Bazal VA	8. Hafta VA (kg)	Bazal Boy	8. Hafta Boy (cm)	Bazal Ağırlık SDS	Bazal VKİ SDS	8. Hafta Ağırlık SDS	8. Hafta VKİ SDS
1	18,5	15	98	100	0,32	2,13	-1,31	0,04
2	27	29,7	145	145	-7,39	-6,77	-6,34	-5,11
3	26,4	26	145	145	-3,44	-3,6	-3,53	-3,74
4	8,3	10,3	83	86	-3,97	-3,26	-2,49	-0,54
5	38	41,5	160	160,5	-2,03	-2,41	-1,58	-1,68
6	12	13,2	89	90	-1,79	-0,28	-1,48	0,2
7	13	15,3	96	97	-1,66	-1,17	-0,43	0,58
8	16,4	19	102	106	-0,94	0,21	0,17	0,96
9	19,3	23	108,5	110	-0,97	0,57	0,39	1,63
10	28,5	31,8	145	146	-4,86	-4,45	-3,99	-3,26
11	13	14,5	98	98	-2,13	-1,82	-1,48	-0,86
12	26	28	128	130	-0,64	-0,43	-0,17	-0,02
13	16	18	100	102	0,06	0,13	0,93	1,37
14	15	17	104	103	-1,69	-1,33	-0,65	0,18

VA: vücut ağırlığı, VKİ: vücut kitle indeksi, SDS: standart deviasyon sapması

Çalışmamızda SH'ye bağlı ciddi bir yan etki bildirilmemiştir, ilacın antihistaminik yan etkileri ile ilişkili olarak en sık bildirilen yan etkiler hafif-orta düzeyde geçici uyku hali ve hafif ağız kuruluğu idi. Hiçbir hastada ilaç yan etkisi nedeni ile ilacı kesmek durumunda kalınmadı. Literatürde iki çocuk hastada iştah açıcı olarak SH ile birlikte methandienone içeren şurup 1-2 yıl sürede kullanıldıktan sonra aşırı virilizasyon ve bir hastada adrenal yetmezlik geliştiği bildirilmiştir, ancak aynı yazıda da bildirildiği üzere yan etkilerden SH değil, methandienone sorumlu tutulmuştur (18).

Çalışmamızda çocuk kanser hastalarında SH ile iştahın uyarılabileceğini ve ağızdan gıda alımının artırılarak, bu hastalarda kilo artışının sağlanabileceğini gördük. Bizim çalışmamızda da literature ile uyumlu olarak SH'nin güvenli bir iştah uyararı olduğu görülmektedir.

Siproheptadinin ikincil etki olarak iştah uyarıcı özelliği iyi bilinmekle beraber bu etkinin mekanizması tam açık değildir. Beyinde 5-HT₂ reseptörleri üzerine antiserotoninerjik etkisi ile iştah arttırdığı düşünülmektedir (19).

Siproheptadinin düşük ağırlıklı çocuklarda büyüme ve IGF-1 üzerine etkisinin bakıldığı placebo kontrollü bir çalışmada, dört ay süre ile SH kullanılmış olan çocuklarda kilo, boy, büyüme hızları ve IGF-1 z skorları SH alan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (20).

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlılık, çalışmanın retrospektif yapılmış olması, placebo kontrollü bir çalışma olmaması, hasta sayısının az olması, farklı tanı ve evrelerde hastalar ile çalışılmış olmasıdır. Randomize, plasebo kontrollü daha geniş serilerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

SH düşük toksite profili ve oral şurup formu varlığı nedeniyle çocuklar için uygundur. Siproheptadin, kanserli çocuklarda özellikle kısa dönem (4-8 hafta) kullanıldığında iştah ve vücut ağırlığı üzerinde olumlu etkileri olan, yan etkileri az, ucuz olarak temin edilebilen bir iştah uyararı gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Pietsch JB, Ford C. Children with cancer: measurements of nutritional status at diagnosis. *Nutr Clin Pract* 2000;15:185-8.

2. Smith DE, Stevens MC, Booth IW. Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr* 1991;150:318-22.
3. Ferguson M, Isenring E, Bauer J, Banks M, Capra S. An amendment to the 2002 A.S.P.E.N. Guideline Statements. *Nutr Clin Pract* 2009;23:658.
4. Mejia-Arangure JM, Fajardo-Gutierrez A, Reyes-Ruiz NI, Bernaldez-Rios R, Mejia Dominguez AM, Navarrete-Navarro S, et al. Malnutrition in childhood lymphoblastic leukemia: a predictor of early mortality during the induction-to-remission phase of the treatment. *Arch Med Res* 1999;30:150-3.
5. Reilly JJ, Odame I, McColl JH, McAllister PJ, Gibson BE, Wharton BA. Does weight for height have prognostic significance in children with acute lymphoblastic leukemia? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:225-30.
6. Viana MB, Muraio M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994;71:304-10.
7. Coates TD, Rickard KA, Grosfeld JL, Weetman RM. Nutritional support of children with neoplastic diseases. *Surg Clin North Am* 1986;66:1197-212.
8. Yu LC, Kuvibidila S, Ducos R, Warriar RP. Nutritional status of children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:73-7.
9. Hanigan MJ, Walter GA. Nutritional support of the child with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 1992;9:110-8.
10. Nelson KA, Walsh D, Sheehan FA. The cancer anorexia-cachexia syndrome. *J Clin Oncol* 1994;12:213-25.
11. Levine AS, Brennan MF, Ramu A, Fisher RI, Pizzo PA, Glaubiger DL. Controlled clinical trials of nutritional intervention as an adjunct to chemotherapy, with a comment on nutrition and drug resistance. *Cancer Res* 1982;42:774-81.
12. Ottery FD. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Semin Oncol* 1995;22:98-111.
13. Couluris M, Mayer JL, Freyer DR, Sandler E, Xu P, Krischer JP. The effect of cyproheptadine hydrochloride (peractin) and megestrol acetate (megace) on weight in children with cancer/treatment-related cachexia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:791-7.
14. Lavenstein AF, Dacanay EP, Lasagna L, Vanmetre TE. Effect of cyproheptadine on asthmatic children. Study of appetite, weight gain, and linear growth. *JAMA* 1962;180:912-6.
15. Epifanio M, Marostica PC, Mattiello R, Feix L, Nejedlo R, Fischer GB. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cyproheptadine for appetite stimulation in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:155-60.
16. Penfold JL. Effect of cyproheptadine and a multivitamin preparation on appetite stimulation, weight gain and linear growth. A clinical trial of 40 children. *Med J Aust* 1971;1:307-10.
17. Goldberg SC, Halmi KA, Eckert ED, Casper RC, Davis JM. Cyproheptadine in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1979;134:67-70.
18. Poomthavorn P, Mahachoklertwattana P, Khlairit P. Childhood virilization and adrenal suppression after ingestion of methandienone and cyproheptadine. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:459-62.
19. Calka O, Metin A, Dülger H, Erkoç R. Effect of cyproheptadine on serum leptin levels. *Adv Ther* 2005;22:424-8.
20. Mahachoklertwattana P, Wanasuwankul S, Poomthavorn P, Choubtum L, Sriphrapadang A. Short-term cyproheptadine therapy in underweight children: effects on growth and serum insulin-like growth factor-I. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009;22:425-32.