

## İMMÜNÖNÜTRİSYON VE KANSER

### IMMUNONUTRITION AND CANCER

Sema ÇALAPKORUR\*

Gamze AKBULUT\*\*

Geliş Tarihi: 05.12.2018, Kabul Tarihi: 16.06.2019

#### ÖZET

İmmün sistemi daha etkin kılmak amacıyla arjinin, glutamin, n-3 yağ asitleri ve nükleotitler gibi çeşitli besin öğeleri ile zenginleştirilerek uygulanan beslenme şekline immünonütrisyon adı verilmektedir. Onkolojik hastalara uygulanan immünonütrisyon desteği; cerrahi sonrası morbiditeyi, enfeksiyöz komplikasyon oranlarını, yara gelişimini ve hastanede yatış süresini azaltmaktadır. İmmün sistemin diyetle güçlendirilmesi kanser hastalarında önemli bir ek tedavi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Bu derlemede; onkoloji hastalarında önemli rolleri olan immünonütrientler ve bu besin öğelerinin etkileri hakkında literatür bilgisi doğrultusunda bilgi vermek amaçlanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kanser, İmmünonütrisyon

#### ABSTRACT

Immunonutrition is a diet enriched with nutrients such as arginine, glutamine, n-3 fatty acids and nucleotids in order to make the immune system more effective. Immunonutrition support in cancer patients reduce postoperative morbidity, incidence of infectious complications, occur of wound and length of hospital stay. Strengthening of the immune system with a diet is has been accepted as an important additional treatment for cancer patients. In this review, we aimed to explain important immunonutrients and their effects in cancer patients based on the literature.

**Key Words:** Cancer, Immunonutriton

#### Sorumlu Yazar:

**Adı Soyadı:** Arş. Gör. Dr. Sema ÇALAPKORUR

**Adres:** Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

**E-mail:** [dyt\\_sema@hotmail.com](mailto:dyt_sema@hotmail.com)

\* Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri, Türkiye

\*\* Prof. Dr., Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

## GİRİŞ

### İmmünonütrisyon ve Kanser

Kritik hastalıklarda; endojen protein depolarının kaybı ve protein yıkımı, kas ve organlarda ağırlık kaybı ve immün yanıtta bozulmalar ile sonuçlanan ağır bir katabolizma söz konusudur. Bu değişiklikler hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilmektedir. Kritik hastalara yapılacak erken nütrisyon desteklerinin stres, enfeksiyon ve hastalığa karşı gelişen sitokin cevabını değiştirerek hastalık süresince oluşan bu metabolik değişiklikleri kontrol edebileceği bildirilmiştir (Tokatlı 2002).

Son yıllarda gelişen ve kabul gören yaklaşımla standart beslenmenin ötesinde çeşitli besin öğeleri ile zenginleştirilerek uygulanan ve hastanın immün sisteminin güçlendirilmesi amaçlanan beslenme şekli immünonütrisyon olarak adlandırılmaktadır (Tokatlı 2002). Bir başka ifade ile; nütrisyon genellikle enerji gereksinmesi ve temel makro ve mikro besin öğelerini vücuda vermeyi hedeflerken, immünonütrisyon ile aynı zamanda immün sistemi daha etkin kılmak hedeflenmektedir (Çoker 2006).

İmmün modülasyon etkili besin öğelerinin sayısının artması nütrisyon ile immün sistem arasındaki ilişkiyi daha dikkat çekici hale getirmektedir. İmmün modülasyon etkili besin öğeleri makro veya mikronütrisyon olabilir (Suchner, Kuhn et al 2000). Glutamin, arjinin, sistein, taurin gibi aminoasitler, nükleotidler, n-3 yağ asitleri, A, C ve E vitaminleri ve selenyum (Se) ve çinko (Zn) gibi eser elementler immün sistem ile etkileşen besin öğele-

rinden bazılarıdır (Grimble 2001; Prieto, Montemurino et al. 2017).

Kanser hastalarının büyük bir kısmında sadece hastalığın kendisi bile yeterli besin alımının sürdürülmesine engel olmaktadır. Bunun yanında kanserin sebep olduğu kaşeksi ve malnütrisyon özellikle cerrahi gerektiren hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan başlıca etken olarak bilinmektedir. Cerrahi olgulara uygulanan cerrahi işlemi dışında görülen en önemli komplikasyonlar; pnömoni, yara enfeksiyonu, anastomoz kaçaklarını içeren enfeksiyonlar ve karın içi apesidir. Aynı zamanda cerrahi işlemin kendisi de immün sistemin baskılanmasına neden olarak komplikasyon gelişme riskini arttırmaktadır. Kanserli hastalarda immünonütrisyonla ilgili ilk çalışma 1992 yılında yapılmış; immünonütrisyon desteği alan grupta enfektif komplikasyonların daha az ve hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Bu çalışmadan günümüze kadar immünonütrisyonun kanser hastalarındaki etkisi araştırılmaya devam edilmiştir (Öztürk 2010). Kanser hastalarında en sık araştırılan immünonütrisyon etkenleri; arjinin, glutamin, n-3 yağ asitleri, pürin nükleotitleri, selenyum ve çinkodur.

### İmmünonütrisyon

#### Arjinin

Esansiyel olmayan bir aminoasit olan arjinin, nitrik oksit prekürsörü olarak kullanılır. Nitrik oksitin vazodilatasyon sağladığı, hepatik protein sentezini düzenlediği, inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltarak antienflamatuvar etki yarattığı böylece inflamatuvar yanıtı baskıladığı bilinmekte-

dir. Arjinin aynı zamanda lenfosit fonksiyonlarını uyarır ve kollojen sentezini arttırarak yara iyileşmesini düzenler. T hücre proliferasyonunu, doğal öldürücü hücre sitotoksik etkisini ve lenfokinler tarafında aktive olan doğal öldürücü hücre aktivitesini uyarır (Tokatlı 2002; Öztürk 2010). Beslenme durumuna göre değişmekle birlikte normal plazma arjinin düzeyi 95-250 µmol/l dir. L-arjinin oral yoldan verildiğinde daha etkindir, yarı ömrü daha uzundur. Uzun dönemli tedavilerde oral yol tercih edilmelidir ve günde 30 g normal bireylerde çok iyi tolere edilmektedir. Kırk gramdan fazla alınması durumunda abdominal kramplar, bulantı, kusma, diyare görülebilir (Barış, Turgan ve ark. 2004).

### **Pürin Nükleotidleri**

DNA ve RNA'nın yapıtaşı olan pürin nükleotitlerine hücresele düzeyde kataliz, enerji transferi, hormonal sinyallerin iletilmesi, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, glikojen ve fosfolipid sentezi, bağırsak mukoza bütünlüğünün devamı, doku onarımı ve hücre yenilenmesi gibi birçok olayda gereksinim vardır. Nükleotitlerin vücutta sentezlenmesi karmaşık ve enerji gerektiren bir olay olduğu için stres durumlarında dışarıdan alınması önem kazanmaktadır. Nükleotitlerin hızlı yenilenen hücrelerde (lenfosit, makrofaj, enterosit) eksikliği immün yetersizliğe yol açmaktadır (Tokatlı 2002; Öztürk 2010).

### **n-3 Yağ Asitleri**

n-3 yağ asitleri üç farklı mekanizma ile anti-inflamatuar etkide bulunur. Birincisi, membran fosfolipid yapısını değiştirir ve n-6 yağ asitleri

aracılığıyla üretilen moleküllere göre biyoaktivitesi daha düşük aracı moleküller üretir, immünsüpresif etkiye sahip prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) yapımını azaltır. İkincisi; eikozapentaenoik asit (EPA) peroksizam proliferatör aktive reseptörlerinin (PPAR) agonisti olarak hareket eder ve bu reseptörlerin aktivasyonu antiinflatuar etki sağlar. Üçüncüsü ise inflammatuar olaylarda rolü olan genlerin aktivasyonunu baskılar (Coşkun 2011).

Kanser hastalarında arjinin, pürin nükleotitleri ve n-3 yağ asitleri ile zenginleştirilmiş nütrisyonun etkilerini gözlemlemek amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır (Xu, Zhong et al. 2006; Braga, Gianotti et al. 1999; Levis, Pugsley et al. 2018, Kaneyiko, Takeda et al. 2019; Farreras, Artigas et al. 2005). Bu immünmodülatörlerle zenginleştirilmiş enteral nütrisyonun uygulandığı bir çalışmada; immünonütrisyon desteği alan grubun postop IgM ve IgG konsantrasyonlarının daha yüksek, enfeksiyon gelişiminin ve hastanede yatış süresinin anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur (Xu, Zhong et al. 2006). Bir başka çalışmada ise arjinin, n-3 yağ asitleri ve pürin nükleotitleri ile zenginleştirilmiş enteral nütrisyonun postoperatif enfeksiyon gelişme riskini azalttığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı bildirilmiştir (Braga, Gianotti et al. 1999). Özefagus kanserli hastalarda cerrahi öncesi arjinin, n-3 yağ asitleri ve glutaminle zenginleştirilmiş enteral nütrisyonun etkilerini araştıran bir çalışmada, cerrahi öncesi uygulanan immünonütrisyonun cerrahi sonrası beslenme durumunda iyileşme sağladığı ve cerrahi sonrası

enfeksiyona bağlı komplikasyonları azalttığı bildirilmiştir (Kaneyiko, Takeda et al. 2019). Mide kanserli hastalarda postoperatif erken enteral immünonütrisyonun yara iyileşmesine etkisini değerlendirmek amacıyla planlanan bir çalışmada ise; arjinin, n-3 yağ asitleri ve RNA ile zenginleştirilmiş enteral nütrisyon kullanan hastaların hidrokspirolin seviyesinin artarak yara iyileşme sürecinin hızlandığı görülmüştür (Farreras, Artigas et al. 2005). Arjinin ve n-3 yağ asitlerinin etkisinin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışma sonuçlarında ise n-3 yağ asitleri yağsız doku kütlesi ve proteinler üzerine olumlu etki yaparken, arjinin desteğinin yalnızca serum proteinleri üzerine olumlu etki yaptığı bildirilmiştir (Luis, Izoala et al. 2005). Arjininin etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada; arjinin ile zenginleştirilmiş beslenme desteği alan grubun kontrol grubuna göre postoperatif komplikasyonlarının, yara gelişiminin ve hastanede kalma süresinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (Riso, Aluffi et al. 2000).

### **Glutamin**

Esansiyel olmayan bir aminoasit olan glutaminin bazı şartlarda esansiyel olduğu kabul edilmektedir. Glutamin interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) konsantrasyonlarını azaltarak bağırsakta inflamatuvar yanıtı düzenlemekte ve glutamin yetersizliği bağırsak mukozasında morfolojik değişikliklere yol açarak bakteriyel translokasyona neden olmaktadır. Stres durumlarında gereksinim duyulan glutamin miktarı artmaktadır. Bu gibi durumlarda dışarıdan glutamin desteği yapılmazsa plazmadaki glutamin miktarı azalır ve kas dokusu

yıkılmaya başlar. Vücut glutamini temin etmek amacıyla krebs döngüsü esnasında oluşan  $\alpha$ -ketoglutaratı önce glutamata ardından glutamine dönüştürür. Bu durumda ekzojen glutamin sağlanması ise bu katabolik etkiyi minimuma indirir (Tokatlı 2002; Öztürk 2010). Stres durumunda 0.37-0.5 g/kg/gün ek glutamin ihtiyacı olduğu kabul edilmektedir (Öztürk 2004).

Glutamin kanser hücrelerinde de birçok aracı metabolizmayı düzenleyen çok yönlü bir besin öğesidir. Glutaminin nitrojen ve karbon kaynağı olduğu için hücre proliferasyonu için gerekli makromoleküllerin oluşumunda ve oksidatif stresi azaltmada önemli rol oynamaktadır (Rajagopalan, DeBerardinis 2011). Çalışmalar glutamin tedavisinin klinik enfeksiyonları ve hastanede kalış süresini kısalttığını, kemik iliği transplantasyonu ve yüksek doz kemoterapi sonrasında gelişen mukozitin insidansını ve şiddetini azalttığını göstermiştir (Ziegler 2001; Ziegler 2002). Glutaminin etkinliğinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında ise; tümörlü ratlarda glutamin eksikliğinin ortaya çıktığı ve glutamin desteğinin kaslardaki protein kayıplarını azalttığı görülmüştür. İlerlemiş kanserli hastalarda radyokemoterapi süresince yapılan glutamin desteğinin immün sistem ve bağırsak bariyer fonksiyonunu koruduğu bildirilmiştir (Yoshida, Kaibara et al. 2001). Yapılan bir başka çalışmada, parenteral glutamin desteği yapılan mide kanserli hastalarda immün sistem göstergeleri ve albümin seviyelerinin yükseldiği ve diyarenin daha az görüldüğü tespit edilmiştir (Zheng, Zhao et al. 2013). Ağırlıklarının %5'ini

kaybetmiş solid tümörlü hastalara beta-hidroksi-metilbütirat ( $\beta$ -HMB), arjinin ve glutamin içeren solüsyon verilmiş ve bu hastalarda yağsız doku kütlelerinde anlamlı bir artış görülmüştür. Hidroksimetilbütiratın protein yıkımını yavaşlatması ve arjinin ve glutaminin protein sentezini iyileştirmesinin bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülmüştür (May, Barber et al. 2002). Glutaminin oral mukozit ve radyasyonla ilişkili özefajitte etkisini incelemek amacıyla yapılan bir başka çalışmada, glutamin desteği alan baş-boyun ve göğüs kanserli hastalarda oral mukozit ve özefajit gelişme riski anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Vidal-Casariago, Calleja-Fernandez et al. 2013). Baş boyun kanserli 76 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir başka çalışmada bu çalışmanın sonuçlarını desteklemekte, glutaminin baş boyun kanserli hastalarda oral mukozit gelişimini geciktirdiğini belirtmektedir (Chattopadhyay, Saha et al. 2014). Non-hodgkin lenfomalı çocuklarda parenteral glutamin suplementasyonunun etkisinin değerlendirildiği çalışmanın sonuçları ise diğer çalışmalar ile çelişmektedir. Çalışmanın sonuçlarında parenteral glutamin suplementasyonunun mukozit, nötropeni ve hastanede kalma süresi üzerine hiçbir etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir (Yıldırım, Bidev ve ark. 2013).

### **Selenyum (Se)**

Selenyum önemli bir serbest radikal yakalayıcısı olduğu için inflamatuvar olaylarda düzenleyici rol oynamaktadır. Selenyum desteğinin, Se eksikliği görülmeyen bireylerde dahi, T-hücre çoğalmasını

ve doğal öldürücü hücre aktivitesini arttırarak immün sistem düzenleyici etki yaptığı bildirilmiştir. Selenyumun immün fonksiyonlar üzerine etkisi in-vitro ve hayvan çalışmalarında gösterilmiş olsa da, insan çalışma sonuçlarının kanıtları yetersizdir (Tokatlı 2002). Selenyum eksikliğinin; ratlarda IgA, IgM ve IgG konsantrasyonlarında azalmaya neden olduğu ve hücre kültürlerinde ise selenyumun nötrofil fonksiyonlarını arttırdığı bilinmektedir (Fairweather-Tait, Bao et al. 2011). Baş-boyun kanserli hastalarda radyoterapi veya operasyon süresince günlük 200  $\mu$ g Se desteğinin tedavi süresince ve sonrasında hücre bağımlı bağışıklık cevabını arttırdığı görülmüştür (Rayman 2012).

### **Çinko (Zn)**

Çinko, proliferatif sistem başta olmak üzere immün sistem bileşenlerini etkilemektedir. Çinko; hücre membran yapısının stabilizasyonu sağlayarak, süperoksit dismutaz enziminin yapısına katılarak ve serbest radikallerin aktivitesini engelleyerek hücreleri oksidatif stresin etkilerinden korumaktadır (Chasapis, Loutsidou et al. 2012). Çinko eksikliği doğal öldürücü hücrelerinin litik aktivitesini ve immün sinyalizasyonu azaltmakta, nöroendokrin immün yolu etkilemekte, mast hücrelerdeki sitokin üretimini değiştirmekte ve enfeksiyonların sıklığını arttırmaktadır (Tokatlı 2002; Chasapis, Loutsidou et al. 2012). Çalışmalar serum Zn seviyelerinin meme, akciğer, kolon ve baş-boyun kanserli bireylerde düşük olduğunu göstermektedir (Hoang, Han et al. 2016; Wu, Tang et al. 2015). Fakat meme ve akciğer kanserli bireylerin tümör

hücrelerinde Zn seviyeleri normal hücrelere göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında metastatik hücrelerde normal ve tümörlü hücrelere göre Zn seviyesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Prostat ve deri kanserleri bunu dışındadır, prostat tümör hücrelerinde normal prostat hücrelerine göre Zn seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Tümör hücrelerindeki Zn seviyelerinin yüksekliği hücrelerin malignansileriyle ilişkilendirilmiş ve kanserin ciddiyetinin artmasıyla hücre içi Zn homeostazının değiştiği bildirilmiştir. Bu hastalara yapılan çinko suplementasyonu ise immün cevabı arttırmakta, enfeksiyonların insidansını azaltmakta ve hayatta kalma süresini uzatmaktadır. Fakat bunun yanında aşırı Zn alımının bakır eksikliği, anemi, büyüme geriliği ve immün baskılanmaya neden olduğu da unutulmamalıdır. Bu yüzden Zn desteği yapılırken Zn seviyeleri, sağlık durumu ve gereksinimler mutlaka değerlendirilmelidir (Chasapis, Loutsidou et al. 2012).

Gastrointestinal sistem kanserli hastalara kemoterapi süresince verilen Se ve Zn desteğinin; halsizlik semptomlarını azalttığı iştahı ise arttığı bildirilmiştir (Federico, Iodice et al. 2001). Çinko supplementasyonunun mukozit gelişimine etkisinin incelendiği bir çalışmada; çinko desteği olmayan grupta mukozitin daha erken geliştiği, destek alan grubun mukozit ve dermatitlerinin daha hafif olduğu gözlenmiştir (Lin, Que et al. 2006).

Cerrahi onkolojik hastalarda immünonütrisyon uygulama zamanlaması da önemlidir. Vücut ağırlıklarının %10'undan fazlasını kaybetmiş 196 malnütrisyonlu hasta üzerinde yapılan bir çalış-

mada; preoperatif ve postoperatif immünonütrisyon desteği verilen hastaların hastanede kalma süresinin daha az olduğu görülmüştür. Malnütrisyonlu kanser hastalarında preoperatif ve postoperatif uygulanan beslenme desteğinin en uygun yaklaşım olacağı bildirilmiştir (Braga, Gianotti et al. 2002). Bir meta analizde ise; hastalara uygulanan perioperatif immünonütrisyonun hastanede kalma süresini ve postoperatif enfeksiyonlarla ilişkili mortalite oranını azalttığı bildirilmiştir. Perioperatif immünonütrisyonun postoperatif enfeksiyonları, enfeksiyonlarla ilişkili olmayan komplikasyonları ve hastanede kalma süresini azaltmada etkili ve güvenilir olduğu söylenmiştir (Zhang, Gu et al. 2012).

### **Rehber Önerileri**

European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN) enteral nütrisyon rehberlerinde; büyük cerrahiye girecek hastalara beslenme durumundan bağımsız olarak 5-7 gün önceden başlayarak tercihen immün modüle edici madde (arjinin, omega 3, nükleotidler) içeren perioperatif enteral nütrisyon kullanımını güçlü kanıt düzeyinde önermektedir. Kılavuzda kök hücre nakli sırasında glutamin veya eikosapentaenoik asitin enteral uygulanması yetersiz veri nedeniyle tavsiye edilmezken (C kanıt); kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastaların glutamin eklenmiş parenteral beslenme tedavisinden yarar sağlayabileceği (B kanıt) bildirilmektedir (Arends, Bodoky et al. 2006; Arends, Bachman et al. 2016).

American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) kılavuzlarında ise, majör kanser

cerrahisi geçiren malnütrisyonlu kanser hastalarında; arjinin, nükleik asit ve esansiyel yağ asitlerini içeren immün modüle edici enteral ürünlerin kullanımını A kanıt düzeyinde önerilmektedir. Kılavuzda aynı zamanda, kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda parenteral glutamin kullanımının faydalı olabileceği C kanıt düzeyinde bildirilmektedir (August, Huhmann 2009).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser hastaları gerek hastalığın kendisi gerekse beraberinde getirdiği komplikasyonlar nedeniyle malnütrisyon riski altındadır. Kanser tedavisi süresince doğru beslenme alışkanlıklarının uygulanması enfeksiyon riskini azaltmakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Yapılan çalışmalar immünötrientlerle zenginleştirilmiş beslenmenin; enfeksiyon gelişimini ve hastanede kalış süresi azaltma, mukozit gelişimi önleme ve yara iyileşmesini hızlandırma gibi etkileri olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmalarda perioperatif immünötrisyonun postoperatif enfeksiyonları ve hastanede kalma süresini azaltmada en etkili ve güvenilir yol olduğu üzerinde durulmaktadır. Literatürde immünötrisyonun etkilerinin araştırıldığı pek çok çalışmanın sonuçları birbiriyle uyumlu olsa dahi çelişkili sonuçlar içeren çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeple bizlere bu konuda ışık tutan kılavuzların önerilerini uygulamak en doğru yol olacaktır.

## KAYNAKLAR

- Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25 (2): 245-259.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2016; 36 (1): 1-38.
- August D, Huhmann MB. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33 (5): 472-500.
- Barış N, Turgan N, Ersöz B. Argininin tıpsal biyokimyadaki önemi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2004; 2 (2): 83-90.
- Braga M, Gianotti L, Nespoli L, et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients. *Arch Surg* 2002; 137 (2): 174-180.
- Braga M, Gianotti L, Radaelli G, et al. Perioperative immünötrisyon in patients undergoing cancer surgery. *Arch Surg* 1999;134 (4): 428-433.
- Chasapis C, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, et al. Zinc and human health. *Arch Toxicol* 2012; 86 (4): 521-534.
- Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer* 2014; 3 (1): 8-12.
- Coşkun T. İmmünötrisyondan farmakonütrisyona. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 164-181.

- Çoker A. İmmünönütrisyon. Yoğun Bakım Dergisi 2006; 4 (1): 40-44.
- Fairweather-Tait S, Bao Y, Broadley MR, et al. Selenium in human health and disease. Antioxid Redox Signal 2011; 14 (7): 1337-1383.
- Farreras N, Artigas V, Cardona D, et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer. Clin Nutr 2005; 24 (1): 55-65.
- Federico A, Iodice P, Federico P, et al. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. Eur J Clin Nutr 2001; 55 (4): 293-297.
- Grimble R. Nutritional modulation of immune function. Proc Nutr Soc 2001; 60 (3): 389-397.
- Hoang B, Han B, Shaw DG, et al. Zinc as a possible preventive and therapeutic agent in pancreatic, prostate, and breast cancer. Eur J Cancer Prev 2016; 25 (5): 457-461.
- Kanekiyo S, Takeda S, Iida M, et al. Efficacy of perioperative immunonutrition in esophageal cancer patients undergoing esophagectomy. Nutrition 2019; 59: 96-102.
- Levis S, Pugsley M, Schneider C, et al. The effect of immunonutrition on veterans undergoing major surgery for gastrointestinal cancer. Fed Pract 2018; 35(Suppl 4): 49-S56.
- Lın L, Que J, Lın LK, et al. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2006; 65 (3): 745-750.
- Luis D, Izaola O, Aller R, et al. A randomized clinical trial with oral immunonutrition ( $\omega$ 3-enhanced formula vs. arginine-enhanced formula) in ambulatory head and neck cancer patients. Ann Nutr Metab 2005; 49 (2): 95-99.
- May P, Barber A, D'Olimpio JT, et al. 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): 471-479.
- Öztürk E. Kanser ve immünönütrisyon. İç Hastalıkları Dergisi 2010; 17 : 239-246.
- Öztürk M. Preoperatif Alanin-Glutaminden Zenginleştirilmiş Diyetin Elektif Kolon Anastomozu Üzerine Etkileri (Deneysel Çalışma). Uzmanlık Tezi, Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2004: 51.
- Prieto I, Montemuino S, Luna J, et al. The role of immunonutritional support in cancer treatment: Current evidence. Clin Nutr 2017; 36 (6): 1457-1464.
- Rajagopalan K, DeBerardinis RJ. Role of glutamine in cancer: Therapeutic and imaging implications. J Nucl Med 2011; 52 (7): 1005-1008.



- Rayman M. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379 : 1256-1268.
- Riso S, Aluffi P, Brugnani M, et al. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000; 19 (6): 407-412.
- Suchner U, Kuhn KS, Fürst P. The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59 (4): 553-563.
- Tokatlı A. İmmünönütrisyon. *Ankem Dergi* 2002; 16 (3): 390-394.
- Vidal-Casarięo A, Calleja-Fernández A, Ballesteros-Pomar MD, et al. Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: A retrospective study. *Nutr Cancer* 2013; 65 (3) : 424-429.
- Wu X, Tang J, Xie M. Serum and hair zinc levels in breast cancer: A meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 1-8.
- Xu J, Zhong Y, Jing D, et al. Preoperative enteral immunonutrition improves postoperative outcome in patients with gastrointestinal cancer. *World J Surg* 2006; 30 (7): 1284-1289.
- Yıldırım Z, Bidev D, Büyükavcı M. Parenteral glutamine supplementation has no effect on chemotherapy-induced toxicity in children with non-hodgkin lymphoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35 (5): 371-376.
- Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N. Glutamine supplementation in cancer patients. *Nutrition* 2001; 17 (9): 766-768.
- Zhang Y, Gu Y, Guo T, et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2012; 21 (2): 87-95.
- Zheng G, Zheng Z, Zhao Y, et al. Clinical application of glutamine enhanced hypo-nitrogen hypo-caloric parenteral nutrition in postoperative stress period for gastric cancer patients with nutritional risk. *Progress in Modern Biomedicine* 2013: 13.
- Ziegler T. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow transplantation and high dose chemotherapy. *J Nutr* 2001; 131 (9): 2578-2584.
- Ziegler T. Glutamine supplementation in bone marrow transplantation (BMT). *Br J Nutr* 2002; 87 (1): 9-15.