

Derleme

Kanser ve İmmünoütrisyon

Cerrahi Kanserli Hastalarda İmmünoütrisyonun Etkinliği

Pelin Polat¹, M. Merve Tengilimoğlu-Metin¹, Mevlüde Kızıl¹

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Özet

İmmünoütrisyon olarak adlandırılan arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri ve nükleotidlerle zenginleştirilen enteral diyet, cerrahi sonrası hastanede kalış süresini, infeksiyöz komplikasyon ve morbidite riskini azaltmaktadır. Bu nütrientler inflamatuvar yanıtı, bağırsak ve immün fonksiyonları düzenlemektedir. İmmün sistem, patojen mikroorganizmalara ve kanser hücrelerine karşı birincil savunmadır. Proinflamuar sitokinlerin salınması, reaktif oksijen nitrojen türlerinin oluşumu inflamatuvar yanıt için gereklidir. İmmün sistemin diyet bileşenleri ile güçlendirilerek regüle edilmesi kanser hastalarında önemli bir ek tedavi olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Travma veya yanık gibi ciddi hastalıklarda immünoütrientlerin olumlu etkilerini gösteren randomize kontrollü çalışmalar olmasına rağmen kanser hastalarında bu etkileri gösteren güçlü kanıtlar yoktur. Kanser hastalarında immünoütrisyonun faydalı etkilerini gösterebilmek için daha çok prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu derlemede kanserli hastalarda immünoütrisyon desteğinin etkinliği değerlendiren çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: *immünoütrient, immünoütrisyon, kanser*

Review

Cancer and Immunonutrition

Efficiency of Immunonutrition in Surgical Cancer Patients

Pelin Polat¹, M. Merve Tengilimoglu Metin¹, Mevlude Kizil¹

¹Hacettepe University Faculty of Health Sciences Department of Nutrition and Dietetics

Abstract

The enteral diet enriched with arginine, glutamine, omega-3 fatty acids and nucleotides named as immunonutrition reduce the duration of hospital stay after surgery, infectious complications and the risk of morbidity. These nutrients modulate inflammatory response, intestinal and immunological functions. The immune system is the primary defense against pathogenic microorganisms and cancer cells. The release of proinflammatory cytokines, the formation of reactive oxygen nitrogen species are required for the inflammatory response. Regulation of the immune system with dietary components has become as an important additional therapy in cancer patients. Although there are randomized controlled trials showing positive effects of immunonutrients in serious diseases such as trauma or burn, there is no strong evidence for these effects in cancer patients. Further prospective studies are needed to demonstrate beneficial effects of immunonutrition in cancer patients. In this review, studies evaluating the efficacy of immunonutrition in cancer patients are summarized.

Keywords: *immunonutrient, immunonutrition, cancer*

Corresponding Author: Hacettepe University Faculty of Health Sciences Department of Nutrition and Dietetics, Ankara, mkizil@hacettepe.edu.tr.

Giriş

Kanserin sebep olduğu kaşeksi ve malnütrisyon, özellikle cerrahi işlem gerektiren olgularda cerrahi sonrası mortalite ve morbidite artışının en başlıca nedenidir. Cerrahi olgularda, cerrahi teknik haricinde pnömoni, yara enfeksiyonu, karın içi apse ve anastomoz kaçaklarını içeren enfeksiyonlar diğer komplikasyonlar olarak değerlendirilirken, cerrahi işlemin kendisi de bağışıklık sisteminin baskılanmasına neden olarak komplikasyon riskini artırmaktadır (Öztürk, 2010).

İmmünonütrisyonun cerrahi onkoloji hastalarında klinik durumun iyileşmesine yardımcı olabileceği ileri sürülmektedir (Calder, 2003). Cerrahi işlem geçiren kanser hastalarına müdahale öncesi ve sonrası bağışıklık sistemini etkileyen besin ögeleri (immüno nütrientler) eklenerek bağışıklık sistemi ve inflamatuvar yanıtın değiştirilebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Di Carlo, Gianotti, Balzano, Zerbi, & Braga, 1999; Wu, Zhang, & Wu, 2001). Önceki yıllarda nütrisyonel destek olarak sadece kas yıkımını önlemek ve enerji sağlamak için esansiyel mikro besin ögeleri ve protein kullanılırken, son zamanlarda immün fonksiyonu modüle etmek için de kullanılmaktadır (McCowen & Bistran, 2003; Schneider & Atkinson, 1999). İmmünonütrisyonun üç potansiyel hedefi arasında; mukozal bariyer fonksiyonu geliştirmek, hücrel savunmayı iyileştirmek, lokal veya sistemik inflamasyon yanıtı iyileştirmek yer almaktadır (Burns, Halabi, Clamon, Kaplan, Hohl, Atkins, et al., 2004).

İmmünonütrisyon Nedir?

Standart ticari beslenme destekleri polimerik olarak tanımlanmaktadır. Bu destek protein, sindirilmiş nişasta, trigliserid, elektrolit, mineral, vitamin ve eser elementleri içermektedir. Son yıllarda standart beslenme ürünlerine arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotid vb. spesifik ürünler eklenerek modifiye edilen yeni beslenme destek formülleri kullanılmaya başlanmıştır. İmmün sistem üzerine etkilerinden dolayı bu ürünlerin immünonütrientler olarak adlandırılmasının yanı sıra, yaygın olarak immünonütrisyon veya immün zenginleştirilmiş diyet veya farmakonütrisyon da denilmektedir. Bunların sadece besin değil farmasötikal aktivitelerinin olduğu da kabul edilmektedir (Daly, Lieberman, Goldfine, Shou, Weintraub, Rosato, et al., 1992; Jones & Heyland, 2008; Kinsella, Lokesh, Broughton, & Whelan, 1990).

Klinik çalışmalara ait meta analizlerde immünonütrisyonun konak immün yanıtını artırdığı, inflamatuvar yanıtı kontrol ettiği, akut faz proteinlerinin sentezini modüle ettiği, hasar sonrası bağırsak oksijenasyonunu ve bariyer fonksiyonunu artırdığı, enfeksiyon

komplikasyonlarını, hastanede kalış süresini, septik morbidite ve mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (Gianotti, Braga, Nespoli, Radaelli, Beneduce, & Di Carlo, 2002; Kemen, Senkal, Homann, Mumme, Dauphin, Baier, et al., 1995). Deneysel çalışmalar ise bu immünonütrientlerin immün sistemi geliştirmesinin yanı sıra tümör hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunun modüle edilmesinde de etki edebileceğini göstermiştir (Heyland, Novak, Drover, Jain, Su, & Suchner, 2001; Heys, Walker, Smith, & Eremin, 1999).

İmmünonütrientler

En sık araştırılan immünonütrientler; arjinin, glutamin, omega 3 yağ asitleri ve nükleotidlerdir.

Glutamin

Bazı şartlarda esansiyel olarak kabul edilen esansiyel olmayan bir aminoasittir. Vücutta en çok bulunan aminoasittir ve azot dengesi ile aminoasit transferinde hayati rol oynamaktadır (Zheng, Li, Qi, Luo, Sun, Liu, et al., 2007). Enterosit, kolonosit gibi hızlı yenilenen sindirim sistemi ve lenfosit, makrofaj gibi immün sistem hücrelerinde oksidatif yakıt olarak kullanılmaktadır. Enterositlerin enerji kaynağı olduğu için, barsak fonksiyonlarının korunmasına yardımcı olmaktadır (Zheng, et al., 2007). Vücutta glutamin azaldığında gastrointestinal kanalın geçirgenliğinin arttığı belirtilmektedir (dos Santos, Viana, Generoso, Arantes, Davisson Correia, & Cardoso, 2010; Hanna & Kudsk, 2000; E. Newsholme, Crabtree, & Ardawi, 1985).

Nitrojen taşınmasında önemli olduğu gibi antioksidan olan glutatyonun öncül maddesidir. Glutamin, pürin ve pirimidinlerin sentezinde de öncüdür ve kaslarda %60 oranında bulunmaktadır (Moskovitz & Kim, 2004; Stableforth, Thomas, & Lewis, 2009). Glutamin, stres, yaralanma durumlarında ve enerji sağlamak için kaslardan serbest bırakılmakta ve glutamin desteği yapılmazsa kas dokusunda yıkım başlamaktadır (Tokatlı, 2002).

Glutamin, intestinal ve sistemsel bağışıklığı modüle edebilmektedir (P. Newsholme, 2001). Glutamin, immün hücre proliferasyonu boyunca DNA'da pürin ve pirimidin sentezinde ve mRNA için gereklidir (Cory & Cory, 2006). Glutamin eksikliği, membranlardaki reseptör ve sitokinlerin ekspresyonunu önleyip, immün yanıtın baskılanmasına neden olmaktadır (Roth, Spittler, & Oehler, 1995). Glutamin, bağırsakta inflamatuvar yanıtı, IL-6 ve IL-8 konsantrasyonlarını azaltarak modüle etmektedir. T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarını arttırarak hücreyi apoptozdan korumaktadır (Moskovitz & Kim, 2004; Stableforth, Thomas, & Lewis, 2009). Kanser ve yoğun bakım hastalarında olduğu gibi,

aşırı stres durumlarında glutamin seviyelerinin düşüşü immün disfonksiyonu ile ilişkilidir. Ayrıca, glutamin eksikliği mukozada morfolojik değişikliklere ve sonuç olarak bakteriyel translokasyona neden olmaktadır (Lobo, Williams, Welch, Aloysius, Nunes, Padmanabhan, et al., 2006).

Glutamin uygulamasının dozu ve yolu seçilirken iyi planlanması gerekir. Glutaminin düşük dozları enteral yoldan uygulanırken splenik yataktan hızlıca emilir ve portal vene ulaşamayabilir. Glutaminin parenteral yol uygulamasının etkisi kritik hastalıklarda hala belirsizdir, fakat tüm parenteral beslenenlerde glutamin önerilmektedir (Heyland, Dhaliwal, Drover, Gramlich, & Dodek, 2003; McClave, Martindale, Vanek, McCarthy, Roberts, Taylor, et al., 2009).

Arjinin

Arjinin, esansiyel olmayan bir aminoasittir. Nükleotidlerin, poliaminlerin, nitrik oksit ve prolinin sentezinde rol alır. Poliaminler, arjininin arjinaz enzimi tarafından ornitin üretimi sırasında oluşur. Poliaminler, hücre büyümesi ve proliferasyonunun desteklenmesi ve geri bildirim mekanizmasında önemli rol oynamaktadır (Pegg & McCann, 1982). Düşük poliamin seviyeleri, RNA ve protein sentezini bozarken yüksek seviyeleri ise toksik olup, hücre ölümünü tetiklemektedir. Arjinin aynı zamanda lenfosit fonksiyonlarını uyarmakta ve yara iyileşmesini düzenlemektedir (Stableforth, Thomas, & Lewis, 2009).

İnflamatuar mediatörlerin salınımını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir. (Tokatlı, 2002). Arjinin hücresel bağışıklığı desteklemekte ve T hücre proliferasyonunu, Interleukin 2 (IL-2) üretimini, lenfokinler tarafından aktive olan Natural killer (NK) hücre aktivitesini uyarmaktadır (Nieves Jr & Langkamp-Henken, 2002). Aynı zamanda makrofajların etkisini ve bakterisidal aktiviteyi artırmak için nitrik oksit (NO) üretimini sağlar (Zheng, et al., 2007). Nitrik oksit direkt olarak bakterisidal etkiye sahiptir ve lökositler ve makrofajlar tarafından mikrobiyal patojenleri yok etmede etkilidir (Marin, Rodriguez-Osiac, Schlessinger, Villegas, Lopez, & Castillo-Duran, 2006).

Arjinin çeşitli kanser hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (Park, Heys, Eremin, & Garlick, 1990). *In vitro* çalışmalarda arjininin akciğer kanserinde hücre büyümesini stimüle ederken meme kanserinde ise hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Cho-Chung, Clair, Bodwin, & Berghoffer, 1981; Park, Heys, Eremin, & Garlick, 1990). Arjininin tümör büyümesi, yayılımı ve gen ekspresyonunun regülasyonunda rolünün incelendiği bir çalışmada, arjininin gastrik hücre büyümesini inhibe etmesinin bu

hücrelerin apoptozisi ile ilişkili olduğu, ancak tümör hücresinin yayılımına etkisi olmadığı gösterilmiştir (Nanthakumaran, Brown, Heys, & Schofield, 2009).

Omega-3 yağ asitleri

Alfa linolenik asit, omega-3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik asidin (EPA) ve dokosaheksaenoik asidin (DHA) ana maddesidir. Bu çoklu doymamış yağ asitleri membranının yapısında ve biyokimyasal süreçlerin modülatörü olarak önemli fonksiyonlarda yer almaktadır. EPA, yüksek oranda biyolojik olarak aktif eikozonoidlerin sentezinin öncüsü olarak inflamatuvar reaksiyonları, immünolojik direnci, kardiyovasküler hastalıkları, yağ metabolizma bozukluklarını, trombotik süreçleri ve neoplastik hastalıkları etkilemektedir (Zheng, et al., 2007).

Omega-3 yağ asitleri, aşırı inflamatuvar yanıtı, immünsüpresif etki göstermeden azaltabilmektedir (Vasson, Talvas, Perche, Dillies, Bachmann, Pezet, et al., 2014). Omega-3 yağ asitleri, immün hücrelere ait hücre zarlarında araşidonik asidin yerini alarak inflamatuvar prostaglandin ve prostasiklinlerin üretimini ve iltihaplı hücrelerde sitotoksisteyi azaltmaktadır (Serhan & Petasis, 2011). Eikozonoidlerden prostaglandinler yüksek derecede proinflamatuvar olup, prostaglandin E2 (PGE2), doğrudan hipotalamusu etkileyerek iştahı azaltmakta ve yorgunluğa neden olmaktadır (Ootsuka, Blessing, Steiner, & Romanovsky, 2008). Omega-3 yağ asitleri, araşidonik asit metabolizmasını, prostoglandin oluşumunu, dienoik formdan (PGE2) daha az immünsüpresif trienoik forma (prostoglandin E3 (PGE3)) dönüşümünü bozarak etkilemektedir. Bu sayede; monosit ve makrofajlarda immünsüpresif etkiye sahip PGE2 konsantrasyonunun artması önlenmektedir (Lobo, et al., 2006).

Ekzojen yolla alınan yağ asitlerinin metabolik kinetiği açısından oral ve parenteral uygulama arasındaki farklar halen tartışılmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin oral yolla alımı ancak birkaç hafta süren bir diyetten sonra hücre membranlarına dahil olurken, parenteral uygulamada omega-3 yağ asitlerinin birkaç gün içinde hücre membranlarına dahil olması ve metabolize edilmesiyle sonuçlanmaktadır (Grimm, Tibell, Norrlind, Blecher, Wilker, & Schwemmler, 1994). EPA ile ilgili çalışmalarda, 2 haftalık sürenin klinik olarak ölçülebilen etkileri için çok kısa bir süre olduğu gösterilmiştir (Arends, Bodoky, Bozzetti, Fearon, Muscaritoli, Selga, et al., 2006).

Nükleotidler

Nükleotidler, DNA ve RNA'nın yapıtaşlarıdır. Hücresel düzeyde kataliz, enerji transferi, hormonal sinyallerin koordinasyonu gibi pek çok reaksiyonda nükleotidlere

gereksinim vardır. Stres durumlarında, vücutta nükleotid sentezi aşırı enerji gerektirdiğinden dışarıdan sağlanması önemlidir. Enterosit, lenfosit, makrofajlar gibi hızlı yenilenen hücrelerde yetersizliği immün yetmezliğe neden olabilmektedir. (Tokatlı, 2002). RNA, özellikle urasil lenfositlerin matürasyonu için gereklidir (Zheng, et al., 2007). Nükleotidler, uyarı iletimi, enzim aktivitesinin düzenlenmesi, glikojen ve fosfolipid sentezi, bağırsak mukoza bütünlüğünün devamı, doku onarımı ve hücre yenilenmesi gibi pek çok hayati fonksiyonda yer almaktadır (Fearnhead, Wilding, & Bodmer, 2002; Ricchi, Zarrilli, Di Palma, & Acquaviva, 2003; Vasson, et al., 2014).

Cerrahi Kanserli Hastalarda İmmünonütrisyon

İmmünonütrisyon ile ilgili çalışmaların çoğu onkolojik hastaların dahil edildiği çalışmalarla gerçekleştirilmiştir (Öztürk, 2010). Majör cerrahi, sistemik inflamatuvar yanıtın güçlü stimülanıdır ve bu inflamatuvar yanıt çok fazla ve kontrolsüz olursa endojen enerji depolarının hızlıca tüketilmesi ile birlikte hipermetabolizma, immünojenik disfonksiyon, cerrahi sonrası komplikasyonlar ve organ fonksiyonlarının kötüye gitmesine yol açabilmektedir (Giger-Pabst, Lange, Maurer, Bucher, Schreiber, Schlumpf, et al., 2013). Cerrahi işlem sonrası komplikasyonlar arasında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve sepsis de yer almaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, proinflamatuvar mediatörlerin aşırı üretimiyle karakterizedir. İmmünosüpresyon, cerrahi işlem sonrası enfektif komplikasyonlar, anastomoz kaçakları ve metastaza katkıda bulunmaktadır (Okamoto, Okano, Izuishi, Usuki, Wakabayashi, & Suzuki, 2009).

Majör cerrahi işlemler sonrası hastalarda spesifik besin öğeleri ile nütrisyonel desteğin sağlanması immün sistemi, inflamasyon ve metabolik yolları düzenleyerek ölüm oranında azalma sağlayabilmektedir (Nanthakumaran, Brown, Heys, & Schofield, 2009). Cerrahi işlem geçirmiş hastalarda protein, mikronütrient gibi önemli substratların sağlanması, yara iyileşmesini hızlandırmaktadır (E. J. Osland & Memon, 2011). Literatürde konu ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda immünonütrisyonun inflamatuvar yanıtı azaltabildiği, doku iyileşmesi ile ilişkili olduğu ve optimal immün ve inflamatuvar yanıtı sağladığı, enfeksiyonu ve morbiditeyi önlediği konusunda fikir birliğine varılmıştır (Barker, Gray, Wilson, Thomson, Shedd, & Crowe, 2013). Konu ile ilgili meta analiz çalışmalarında ise bağışıklık sistemini modüle edici formülaların cerrahi sonrası enfeksiyon riskinin azalmasında ve hastanede yatış süresinin kısalması üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Klek, 2011).

Cerrahi kanser hastalarında, parenteral immünonütrisyonda glutamin ve arjinin en çok araştırılan aminoasitlerdir. Glutaminin solüsyonlarda stabilitesi ve çözünürlüğü düşüktür, bu nedenle glutamin peptidleri glisin ve alaninle bağlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiği bir meta analizde glutamin dipeptidleri içeren postoperatif parenteral nütrisyonun abdominal cerrahi uygulanan hastalarda azot dengesini ve kısa dönem sonuçları iyileştirdiği gösterilmiştir (Zheng, Li, Zhang, & Wu, 2006). Bununla birlikte kanser hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, perioperatif intravenöz glutamin tedavisinin bir avantajı olmadığı vurgulanmıştır (Gianotti, Braga, Biffi, Bozzetti, & Mariani, 2009). ESPEN, 2009 yılında yayınladığı cerrahi hastalarda enteral nütrisyon rehberinde bağışıklık sistemini modüle edici maddelerle zenginleştirilmiş oral nütrisyon desteğinin cerrahi öncesi kullanılmasının majör abdominal kanser cerrahisi sonrası morbidite riskini ve hastanede yatış süresini azalttığını bildirmektedir (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism [ESPEN], 2009). İmmünonütrisyonun cerrahi öncesi başlanarak cerrahi sonrası 5-7 gün devam etmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Braga, Gianotti, Nespoli, Radaelli, & Di Carlo, 2002). Ayrıca birçok meta analizde nütrisyonel suplementasyondaki diyet kompozisyonu ile immünonütrisyonun uygulama zamanlamasının immünonütrisyonun olumlu etkisini göstermede önemli olduğunu vurgulamaktadır (Gregoire, Lefebvre, Licitra, Felip, & Group, 2010).

Arjininin farklı iki dozunu içeren formülaların (1. Grup=20 g/gün, 2. Grup:12.3 g/gün) cerrahi sonrası baş ve boyun kanser hastalarında ne tür farklılıklar olabileceğini araştıran çift körlemesine yapılan randomize kontrollü çalışmada gastrointestinal tolerans (diyare) her iki grupta iyi bulunmuştur. Fistül oluşumunun azalması yüksek doz arjinin alan grupta daha yüksek bulunmuştur. (1. Grup= %3.4, 2. Grup= %10.5). Postoperatif enfektif komplikasyonlar ve hastanede kalma süresi her iki grupta da benzer bulunmuştur (De Luis, Izaola, Cuellar, Terroba, Martin, & Ventosa, 2010). Baş ve boyun kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastaları içeren 10 farklı çalışmanın incelendiği Stableforth ve arkadaşlarının (Stableforth, Thomas, & Lewis, 2009) yaptığı bir meta analizinde cerrahi sonrası immünonütrisyon uygulaması ile immünonütrient formula alan grupta standart formula alan gruba göre hastanede yatış süresinin ortalama 3.5 gün kısaldığı belirtilmektedir. Ancak, immünonütrisyonun klinik sonuçlara veya biyokimyasal ve immünolojik parametrelere etkisini açıklayacak yeterli veri bulunmamaktadır.

Gastrointestinal sistem kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalarda uygulanan cerrahi sonrası immünonütrisyondun etkinliğini inceleyen bir meta analize 13 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmada 1269 hastada standart nütrisyon ve immünonütrisyon karşılaştırılmıştır. Meta analizi sonucunda postoperatif mortalitede anlamlı bir farklılık saptanmazken immünonütrisyon uygulanan gruplarda hastanede yatış süresinin ve enfeksiyon oranlarının daha iyi olduğu saptanmıştır. Meta analizinde laboratuvar parametreleri incelendiğinde total lenfosit sayısı, CD4 seviyeleri, IgG seviyelerinde artış, IL6 seviyesinde ise azalma saptanmıştır. Bu durum immün fonksiyonlarında düzelmeye olarak yorumlanmıştır. CD8, IL2 ve CRP seviyelerinde ise anlamlı bir fark saptanamamıştır. Ayrıca meta analize dahil edilen iki çalışmada hastane masraflarının immünonütrisyon uygulanan hastalarda daha az olduğu vurgulanmaktadır (Öztürk, 2010).

Mide kanserli hastalarda gastrektomi öncesi 7 gün arjinin ve omega-3 yağ asitleri içeren formula verildiğinde immünonütrient alan grupta postoperatif enfektif komplikasyonların daha az olduğu gözlenmiştir. Bunun yanı sıra postoperatif enfeksiyon dışı komplikasyonlarda her iki grupta farklılık gözlenmezken, SIRS (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu) sürecinin immünonütrient formula alan grupta kontrol grubundan daha kısa olduğu bulunmuştur. Ayrıca, postoperatif lenfosit ve CD4 T hücre sayısı her iki grupta da anlamlı şekilde azalmıştır. Ancak immünonütrient formula alan grupta CD4 T hücre sayısı operasyon öncesi 1. gün ile operasyon sonrası 7. gün arasında kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (Okamoto, Okano, Izuishi, Usuki, Wakabayashi, & Suzuki, 2009).

Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada özefagus kanseri olan hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası dönemde immünonütrisyonun cerrahi sonrası yağsız kaybını önlediği gösterilmiştir (Ryan, Reynolds, Healy, Byrne, Moore, Brannelly, et al., 2009). Otoriteler EPA içeren enteral formluların cerrahi öncesi ve sonrası dönemde kullanılmasının hastalarda özefagus kanser cerrahisini takiben yaşamsal fonksiyonlarda, beslenme durumunda ve yaşam kalitesinde iyileşme sağladığını belirtmişlerdir (Mudge, Isenring, & Jamieson, 2011). Benzer olarak başka bir çalışmada da cerrahi öncesi dönemde 5 gün immünonütrient içeren formula verildiğinde beslenme durumu iyi olan gastrik kanser hastalarında cerrahi sonrası enfektif komplikasyonların, hastanede kalış süresinin ve sağlık bakım masraflarının azaldığı gösterilmiştir (Giger-Pabst, et al., 2013). İmmünonütrientlerle zenginleştirilmiş cerrahi öncesi suplemantasyonun kanser ve abdominal cerrahi hastaları tarafından iyi tolere edilebildiği rapor edilmektedir (Okamoto, Okano, Izuishi, Usuki, Wakabayashi, & Suzuki, 2009). ESPEN

majör gastrointestinal cerrahide cerrahi öncesi nütrisyonel terapinin orta ve ağır malnütrisyonlu hastalarda kullanılmasını önermektedir (Maruyama, Mimura, Izawa, Shiba, Watanabe, Kawaguchi, et al., 2011). Ancak, total gastrektomi sonrası beslenme durumu iyi olan hastalarda 5 gün cerrahi öncesi immünonütrisyonun etkisini araştıran prospektif randomize bir çalışmada cerrahi alan enfeksiyonu, enfektif komplikasyon, cerrahi sonrası morbidite ve cerrahi sonrası 3 günlük CRP düzeyleri karşılaştırılmış ve preoperatif immünonütrisyonun beslenme durumu iyi olan hastalarda hiçbir avantajı olmadığı gösterilmiştir (Fujitani, Tsujinaka, Fujita, Miyashiro, Imamura, Kimura, et al., 2012).

Diğer yandan, gastrointestinal kanser cerrahisi hastalarında immünonütrisyon uygulamasının zamanlamasının etkisini inceleyen bir meta analizde üç farklı uygulama zamanının mortalite üzerinde farklı etkisi olmadığı gösterilmiştir. Cerrahi öncesi ve sonrası birlikte uygulama ve sadece cerrahi sonrası uygulamanın enfektif komplikasyonlar ve hastanede kalış süresini anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur. Cerrahi öncesi ve sonrası birlikte uygulamada daha çok anastomik açılma anlamlı şekilde azalırken cerrahi sonrası uygulamada enfektif olmayan komplikasyonların anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Klinik sonuçlar değerlendirildiğinde ise cerrahi öncesi uygulamanın standart beslenmeye göre önemli bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir (E. Osland, Hossain, Khan, & Memon, 2014).

Synderman ve arkadaşları perioperatif dönemde immünonütrient formula kullanan hastalarda cerrahi sonrası komplikasyonların önlenmediği fakat yara iyileşmesi ve hastanede kalış süresinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında değişiklik olmadığı gözlenmiştir (De Luis, Izaola, Cuellar, Terroba, Martin, & Ventosa, 2010). Güncel meta analizler perioperatif immünonütrisyonun postoperatif komplikasyonların yaklaşık %60 oranında azalması ve hastanede kalış süresinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Giger-Pabst, et al., 2013).

Günümüzde erken enteral beslenmenin, özellikle immün sistemi düzenleyici besin öğeleri yönünden zenginleştirilmiş diyet ile uygulandığında cerrahinin neden olduğu immün sistemin baskılanmasını düzelttiğini cerrahi sonrası enfeksiyon ve hastanede kalış süresini kısalttığını vurgulayan çalışmalar bulunmaktadır. ESPEN'in (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) enteral ve parenteral beslenme desteği kılavuzlarında, öncelikle enteral yolun kullanılmasını, mümkün değilse veya tolere edilemiyorsa parenteral yolun tercih edilmesini önermektedir. Bu durum kanserli hastalarda immünonütrisyon için de geçerlidir (Öztürk, 2010).

Sonuç ve Öneriler

İmmünonütrisyon suplementlerinde içeriklerin değişen konsantrasyonları ve bunların ideal dozları iyi tanımlanamamıştır. İmmünnütrientlerin optimal miktarları, nütrientlerin kombinasyonu, kullanılma zamanı ve immünonütrisyonun yararı hala belirsizdir. Mümkün olan her durumda enteral yol tercih edilmelidir. Ciddi nütrisyonel risk taşıyan hastalar cerrahi işleminden 10-14 gün önce başlayan nütrisyon desteğinin olumlu etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, hastaların beslenme durumundan bağımsız olarak cerrahi öncesi enteral beslenmenin tercihen bağışıklık sistemini modüle eden nütrientler (arjinin, nükleotid, omega-3 yağ asitleri) ile birlikte 5-7 gün uygulanması önerilmektedir. Ayrıca cerrahi sonrası enteral immünonütrisyonun hastanede kalış süresini ve infeksiyöz komplikasyonlarını azalttığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Ancak bu konuda iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar veya yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Kaynakça

- Arends, J., Bodoky, G., Bozzetti, F., Fearon, K., Muscaritoli, M., Selga, G., von Meyenfeldt, M., Zürcher, G., Fietkau, R., & Aulbert, E. (2006). ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clinical Nutrition*, 25(2), 245-259.
- Barker, L., Gray, C., Wilson, L., Thomson, B., Shedda, S., & Crowe, T. (2013). Preoperative immunonutrition and its effect on postoperative outcomes in well-nourished and malnourished gastrointestinal surgery patients: a randomised controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(8), 802-807.
- Braga, M., Gianotti, L., Nespoli, L., Radaelli, G., & Di Carlo, V. (2002). Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study. *Archives of Surgery*, 137(2), 174-180.
- Burns, C. P., Halabi, S., Clamon, G., Kaplan, E., Hohl, R. J., Atkins, J. N., Schwartz, M. A., Wagner, B. A., & Paskett, E. (2004). Phase II study of high-dose fish oil capsules for patients with cancer-related cachexia. *Cancer*, 101(2), 370-378.
- Cho-Chung, Y. S., Clair, T., Bodwin, J. S., & Berghoffer, B. (1981). Growth arrest and morphological change of human breast cancer cells by dibutyryl cyclic AMP and L-arginine. *Science*, 214(4516), 77-79.
- Cory, J. G., & Cory, A. H. (2006). Critical roles of glutamine as nitrogen donors in purine and pyrimidine nucleotide synthesis: asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. *In vivo*, 20(5), 587-589.
- Daly, J., Lieberman, M., Goldfine, J., Shou, J., Weintraub, F., Rosato, E., & Lavin, P. (1992). Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery*, 112(1), 56-67.
- De Luis, D., Izaola, O., Cuellar, L., Terroba, M., Martin, T., & Ventosa, M. (2010). A randomized double-blind clinical trial with two different doses of arginine enhanced enteral nutrition in postsurgical cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 14(11), 941-945.
- Di Carlo, V., Gianotti, L., Balzano, G., Zerbi, A., & Braga, M. (1999). Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition. *Digestive surgery*, 16(4), 320-326.
- dos Santos, R. d. G. C., Viana, M. L., Generoso, S. V., Arantes, R. E., Davisson Correia, M. I. T., & Cardoso, V. N. (2010). Glutamine supplementation decreases intestinal permeability and preserves gut mucosa integrity in an experimental mouse model. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(4), 408-413.
- Fearnhead, N. S., Wilding, J. L., & Bodmer, W. F. (2002). Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. *British Medical Bulletin*, 64(1), 27-43.

- Fujitani, K., Tsujinaka, T., Fujita, J., Miyashiro, I., Imamura, H., Kimura, Y., Kobayashi, K., Kurokawa, Y., Shimokawa, T., & Furukawa, H. (2012). Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer. *British Journal of Surgery*, 99(5), 621-629.
- Gianotti, L., Braga, M., Biffi, R., Bozzetti, F., & Mariani, L. (2009). Perioperative intravenous glutamine supplementation in major abdominal surgery for cancer: a randomized multicenter trial. *Annals of Surgery*, 250(5), 684-690.
- Gianotti, L., Braga, M., Nespoli, L., Radaelli, G., Beneduce, A., & Di Carlo, V. (2002). A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*, 122(7), 1763-1770.
- Giger-Pabst, U., Lange, J., Maurer, C., Bucher, C., Schreiber, V., Schlumpf, R., Kocher, T., Schweizer, W., Krähenbühl, S., & Krähenbühl, L. (2013). Short-term preoperative supplementation of an immunoenriched diet does not improve clinical outcome in well-nourished patients undergoing abdominal cancer surgery. *Nutrition*, 29(5), 724-729.
- Gregoire, V., Lefebvre, J.-L., Licitra, L., Felip, E., & Group, E. E. E. G. W. (2010). Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21(suppl 5), v184-v186.
- Grimm, H., Tibell, A., Norrlind, B., Blecher, C., Wilker, S., & Schwemmler, K. (1994). Immunoregulation by parenteral lipids: impact of the n-3 to n-6 fatty acid ratio. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 18(5), 417-421.
- Hanna, M. K., & Kudsk, K. A. (2000). Nutritional and Pharmacological Enhancement of the Gut-Associated Lymphoid Tissue. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 14(Suppl D), 145D-151D.
- Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Drover, J. W., Gramlich, L., & Dodek, P. (2003). Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 27(5), 355-373.
- Heyland, D. K., Novak, F., Drover, J. W., Jain, M., Su, X., & Suchner, U. (2001). Should immunonutrition become routine in critically ill patients?: A systematic review of the evidence. *JAMA*, 286(8), 944-953.
- Heys, S. D., Walker, L. G., Smith, I., & Eremin, O. (1999). Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Annals of Surgery*, 229(4), 467.
- Jones, N. E., & Heyland, D. K. (2008). Pharmaconutrition: a new emerging paradigm. *Current Opinion in Gastroenterology*, 24(2), 215-222.
- Kemen, M., Senkal, M., Homann, H.-H., Mumme, A., Dauphin, A.-K., Baier, J., Windeler, J., Neumann, H., & Zumbel, V. (1995). Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in

- cancer patients: An immunologic evaluation of Impact Registered Trademark. *Critical Care Medicine*, 23(4), 652-659.
- Kinsella, J. E., Lokesh, B., Broughton, S., & Whelan, J. (1990). Dietary polyunsaturated fatty acids and eicosanoids: potential effects on the modulation of inflammatory and immune cells: an overview. *Nutrition (Burbank)*, 6(1), 24-44.
- Klek, S. (2011). Immunonutrition in cancer patients. In): Elsevier.
- Lobo, D. N., Williams, R. N., Welch, N. T., Aloysius, M. M., Nunes, Q. M., Padmanabhan, J., Crowe, J. R., Iftikhar, S. Y., Parsons, S. L., & Neal, K. R. (2006). Early postoperative jejunostomy feeding with an immune modulating diet in patients undergoing resectional surgery for upper gastrointestinal cancer: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Clinical Nutrition*, 25(5), 716-726.
- Marin, V. B., Rodriguez-Osiac, L., Schlessinger, L., Villegas, J., Lopez, M., & Castillo-Duran, C. (2006). Controlled study of enteral arginine supplementation in burned children: impact on immunologic and metabolic status. *Nutrition*, 22(7), 705-712.
- Maruyama, T., Mimura, K., Izawa, S., Shiba, S., Watanabe, M., Kawaguchi, Y., Fujii, H., & Kono, K. (2011). Immunonutritional diet modulates natural killer cell activation and Th17 cell distribution in patients with gastric and esophageal cancer. *Nutrition*, 27(2), 146-152.
- McClave, S. A., Martindale, R. G., Vanek, V. W., McCarthy, M., Roberts, P., Taylor, B., Ochoa, J. B., Napolitano, L., & Cresci, G. (2009). Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 33(3), 277-316.
- McCowen, K. C., & Bistrain, B. R. (2003). Immunonutrition: problematic or problem solving? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(4), 764-770.
- Moskovitz, D. N., & Kim, Y.-I. (2004). Does perioperative immunonutrition reduce postoperative complications in patients with gastrointestinal cancer undergoing operations? *Nutrition Reviews*, 62(11), 443-447.
- Mudge, L., Isenring, E., & Jamieson, G. (2011). Immunonutrition in patients undergoing esophageal cancer resection. *Diseases of the Esophagus*, 24(3), 160-165.
- Nanthakumaran, S., Brown, I., Heys, S. D., & Schofield, A. C. (2009). Inhibition of gastric cancer cell growth by arginine: molecular mechanisms of action. *Clinical Nutrition*, 28(1), 65-70.
- Newsholme, E., Crabtree, B., & Ardawi, M. (1985). The role of high rates of glycolysis and glutamine utilization in rapidly dividing cells. *Bioscience Reports*, 5(5), 393-400.
- Newsholme, P. (2001). Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *The Journal of Nutrition*, 131(9), 2515S-2522S.

- Nieves Jr, C., & Langkamp-Henken, B. (2002). Arginine and immunity: a unique perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(10), 471-482.
- Okamoto, Y., Okano, K., Izuishi, K., Usuki, H., Wakabayashi, H., & Suzuki, Y. (2009). Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and ω -3 fatty acids supplemented immunonutrition. *World Journal of Surgery*, 33(9), 1815-1821.
- Ootsuka, Y., Blessing, W. W., Steiner, A. A., & Romanovsky, A. A. (2008). Fever response to intravenous prostaglandin E2 is mediated by the brain but does not require afferent vagal signaling. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(4), R1294-R1303.
- Osland, E., Hossain, M. B., Khan, S., & Memon, M. A. (2014). Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(1), 53-69.
- Osland, E. J., & Memon, M. A. (2011). Are we jumping the gun with pharmaconutrition (immunonutrition) in gastrointestinal oncological surgery? *World Journal Of Gastrointestinal Oncology*, 3(9), 128.
- Öztürk, E. Kanser ve İmmunonütrisyon. *İç Hastalıkları Dergisi* 2010;17:239-246
- Park, K., Heys, S., Eremin, O., & Garlick, P. (1990). The effect of L-arginine on the growth and metabolism of an experimental lung cancer. *Clin Res Clin Oncol*, 38, 1709-1715.
- Pegg, A., & McCann, P. (1982). Polyamine metabolism and function. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 243(5), C212-C221.
- Ricchi, P., Zarrilli, R., Di Palma, A., & Acquaviva, A. (2003). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in colorectal cancer: from prevention to therapy. *British Journal of Cancer*, 88(6), 803-807.
- Roth, E., Spittler, A., & Oehler, R. (1995). Glutamine: effects on the immune system, protein balance and intestinal functions. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 108(21), 669-676.
- Ryan, A. M., Reynolds, J. V., Healy, L., Byrne, M., Moore, J., Brannelly, N., McHugh, A., McCormack, D., & Flood, P. (2009). Enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid (EPA) preserves lean body mass following esophageal cancer surgery: results of a double-blinded randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 249(3), 355-363.
- Schneider, H., & Atkinson, S. (1999). Immunonutrition-fact or fad. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 4(2), 120-123.
- Serhan, C. N., & Petasis, N. A. (2011). Resolvins and protectins in inflammation-resolution. *Chemical reviews*, 111(10), 5922.
- Stableforth, W., Thomas, S., & Lewis, S. (2009). A systematic review of the role of immunonutrition in patients undergoing surgery for head and neck cancer. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 38(2), 103-110.

Tokatlı A. İmmünonütrisyon. ANKEM 2002;16:390-394.

Vasson, M.-P., Talvas, J., Perche, O., Dillies, A.-F., Bachmann, P., Pezet, D., Achim, A.-C., Pommier, P., Racadot, S., & Weber, A. (2014). Immunonutrition improves functional capacities in head and neck and esophageal cancer patients undergoing radiochemotherapy: a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, 33(2), 204-210.

Wu, G. H., Zhang, Y. W., & Wu, Z. H. (2001). Modulation of postoperative immune and inflammatory response by immune-enhancing enteral diet in gastrointestinal cancer patients. *Pancreas*, 3(3).

Zheng, Y.-M., Li, F., Qi, B.-J., Luo, B., Sun, H.-C., Liu, S., & Wu, X.-T. (2007). Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 16(S1), 253-257.

Zheng, Y.-M., Li, F., Zhang, M.-M., & Wu, X.-T. (2006). Glutamine dipeptide for parenteral nutrition in abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Gastroenterology*, 12(46), 7537.