

Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Güncel Beslenme Yaklaşımları

Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Current Nutritional Approaches: Review

Sinem METİN,^a
Handenaz DERE^a

^aBeslenme ve Diyetetik AD,
Başkent Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Sinem METİN
Başkent Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
metins@baskent.edu.tr

ÖZET Hematopoetik kök hücre nakli (KHN); lösemilerin, solid tümörlerin, bazı hematolojik, nörolojik, metabolik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Hastanın kendi kök hücrelerinin kendisine verilmesiyle (otolog kök hücre nakli) veya başka bir vericiden hastaya kök hücre transfer edilmesiyle (allojeneik kök hücre nakli) yapılabilmektedir. KHN sonrası, donörden alınan kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği, şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu görülen organ disfonksiyonu ile karakterize, ortaya çıkış zamanına göre akut veya kronik seyreden graft-versus-host-hastalığı (GVHH) gelişebilmekte ve bu durum en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak kabul edilmektedir. Hastalarda KHN sonrası görülen komplikasyonları (kusma, diyare, oral mukozit, anoreksiya) azaltmak, iyileşme sürecini hızlandırmak, hematopoezi desteklemek, doku reddini ve GVHH'ı önlemek için beslenme durumunun saptanması ve beslenme desteğinin sağlanması gerekmektedir. Bu amaçla oral alımın sağlanamadığı ya da yetersiz sağlanabildiği durumlarda enteral, total parenteral ya da kombine beslenme seçenekleri değerlendirilmeli, hastanın enerji, protein, lipid, karbonhidrat, vitamin ve mineral gereksinimleri sağlanmalıdır. Son dönemde bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda, omega-3 yağ asitleri, glutamin, D vitamini ve prebiyotik/probiyotiklerin olumlu etkileri bildirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu; beslenme tedavisi; enteral beslenme; parenteral beslenme; graft vs host hastalığı

ABSTRACT Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) which is used in the treatment of solid tumors, some hematologic, neurologic, metabolic and autoimmune diseases can be operated autologous (involving tissues or cells that are genetically similar) or allogeneic (involving tissues or cells that are genetically dissimilar). Healthy T-lymphocyte-mediated acute or chronic graft-versus-host-disease (GVHD) according to stem cells taken from a donor can result in severe immunological reaction characterized by organ dysfunction may be seen after HSCT. This complication is considered as the most important cause of morbidity and mortality. Determining nutritional status and improving by nutritional support is essential in order to reduce complications (vomiting, diarrhea, oral mucositis, anorexia), accelerate the healing process, prevent rejection, support emerging hematopoiesis and prevent GVHD. For this purpose, total parenteral or enteral nutrition or combined options should be considered when oral feeding is not enough. The patient's energy, protein, lipid, carbohydrate, vitamin and mineral requirements must be provided. Recent studies reported favourable effects of omega-3 fatty acids, glutamine, vitamin D and prebiotics/probiotics.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation; nutrition therapy; enteral nutrition; parenteral nutrition; greft vs host disease

KÖK HÜCRE NAKLİ

Kök hücre nakli (KHN); kemik iliği hasar görmüş hastalarda kemik iliği fonksiyonunun yeniden yapılandırılması amacıyla intravenöz (IV) ya da oral yüksek doz kemoterapi veya radyoterapiyi takiben

IV hematopoetik kök hücre uygulamasıdır. İlk kez 1939 yılında aplastik anemi tedavisinde uygulanmış olup, 1950 yılında hematolojik kanserlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve yetersiz sonuç alınmıştır. 1968 yılında insan lökosit antijenlerinin keşfedilmesiyle allojeneik-KHN ilk kez Minnesota Üniversitesinde başarıyla gerçekleştirilmiştir.¹

Günümüzde KHN, kemik iliğinden ve lenfatik sistemden kaynaklanan hastalıklar başta olmak üzere solid tümörlerde, hematolojik, nörolojik, metabolik ve otoimmün hastalıklarda kullanılan bir tedavi yöntemidir.²

Nakil amacıyla kullanılan kök hücreler kemik iliğinden, periferik kandan veya göbek kordonundan elde edilebilmektedir. Nakil işlemi için başlangıçta sadece kemik iliğinden kök hücre elde edildiğinden işlem geleneksel olarak “kemik iliği nakli” olarak adlandırılmışsa da; günümüzde kemik iliği haricinde diğer dokulardan da kök hücre elde edilebildiğinden “hematopoetik kök hücre nakli” deyimini tercih edilmektedir.³

KÖK HÜCRE NAKLİ ÇEŞİTLERİ

KHN, hastanın kendisinden kendisine (otolog KHN) veya aile içi/akraba dışı bir kişiden kendisine (allojeneik KHN) yapılabilmektedir.¹

Allojeneik KHN için doku uyumlu akraba veya akraba olmayan birinden alınan hücreler uygulanmaktadır. Vericinin kemik iliğinden ya da periferik kanından toplanan kök hücreler aferez (ayırma) işleminden geçtikten sonra hastaya aynı gün içinde ve dondurulmadan kateter yoluyla damardan verilir. Tedaviye başlamadan önce kullanılan immünosüpresif ilaçlar çok yüksek doz iken, son yıllarda düşük doz verilerek yapılabilmektedir. Bu tip nakiller “düşük yoğunluklu allojeneik KHN” olarak adlandırılmaktadır. Bu sayede erken dönemde görülebilen mortalite ve komplikasyonlar azaltılmaya çalışılmaktadır.³

Günümüzde daha çok tercih edilen otolog KHN'deki amaç, yüksek doz kemoterapi sonrasında vücudun yeni kan hücresi oluşturmasına yardımcı olmaktır. Allojeneik KHN'de ise yüksek doz kemoterapi kullanılmakla beraber amaç; lösemi hücrelerinin, donörün bağışıklık sistemi hücreleri

tarafından yok edilmesini sağlamaktır. Ancak bu sırada vericinin hücreleri alıcının sağlıklı vücut hücrelerine karşı da immün reaksiyon göstererek hasarlanmaya neden olduğundan hastada diyare, hiperbilirubinemi ve dermatitler oluşmaktadır.³ Allojeneik KHN'den sonra kullanılan kemoterapötiklere bağlı olarak hastalarda bulantı, kusma ve oro-faringeal mukozitler gelişmektedir.⁴

KÖK HÜCRE NAKLİ SÜRESİNCE BESLENME DESTEĞİ

Çocuklarda beslenme desteğinin amacı; büyüme ve gelişmeyi sağlama, besin ögesi eksikliklerinden korunma, immün ve gastrointestinal fonksiyonların sürdürülmesi ve yeterli beslenmenin sağlanmasıdır. KHN hastalarında enteral beslenme [enteral nutrition (EN)] ya da total parenteral beslenme [total parenteral nutrition (TPN)] desteği seçiminde; oral alımın yetersiz de olsa sağlanabiliyor olması, gastrointestinal sistem fonksiyonu, mukozit gelişimi, aspirasyon riski gibi birçok faktör değerlendirilmelidir. KHN sonrası çocuklarda; bulantı, kusma, dispepsi, mukozit, tat, koku ve iştah kaybı gibi beslenmeyi olumsuz etkileyen durumlardan dolayı besin alımı azalmaktadır. Bazı hastalarda diyare, kolit, pankreatik enzim eksikliğine bağlı bozulmuş sindirim ve emilim durumları görülebilmektedir.⁵ Bu durumlarda KHN hastalarında beslenme desteğine ihtiyaç duyulmaktadır.¹

Lenfoma ve lösemilerin beslenme durumuna etkileri farklıdır. Antropometrik olarak hematolojik tümörlü hastalar solid tümörlülere göre daha kısa boy uzunluğu ve daha yüksek beden kütle indeksi (BKİ) ne sahiplerdir.⁶ Hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası dönemlerde yeterli ve dengeli beslenmeleri gerekmektedir; beslenme yetersizliğinin nakil sonrası hastanede yatış süresini uzatabileceği, ağır “graft-versus-host GVHH” hastalığı ile ilişkili olduğu ve tümör nüksü riskini artırabileceği bildirilmiştir.⁴

Nakil öncesi beslenmesi iyi olan hastalarda daha kısa sürede doku uyumu görülürken; nakil sonrasında gastrointestinal toksisiteden kaynaklı besin alımında azalmayla karşılaşmaktadır. KHN olmuş çocuklarda sıklıkla görülen ağız içi yaralar ve mukozit oluşumu, çiğneme ve yutmada güçlük yaratmaktadır. Bu durum beslenmeyi olumsuz etkilemektedir.⁷

Sepsis, allojeneik-KHN ve GVH hastalığından kaynaklanan stres ve katabolik durum, besinsel ihtiyacın artmasına sebep olmaktadır. Hastalarda malnütrisyon (beslenme yetersizliği) gelişme riski göz ardı edilebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, hematolojik malignitesi olan hastaların %42'sinin ve solid tümör hastalarının %57'sinin yetersiz beslendiği bildirilmiş ve hastaların ortalama vücut ağırlığı standart sapma değeri -1,65 bulunmuştur.⁶ Nakil sonrası artan besin ihtiyacını karşılamak, kemo ve/veya radyoterapinin etkinliğini artırmak ve malnütrisyonu önlemek için beslenme desteği verilmesi ya da besin alımının iyileştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca beslenme destek tedavisi ile yaşam kalitesini yükseltmek ve normal büyüme gelişmenin sağlanması amaçlanmaktadır.⁸

KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

KHN sonrası hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi oldukça zordur. Kemoterapi ya da enfeksiyonlardan dolayı immünolojik ölçümler hedef düzeyde olmamakta; biyokimyasal parametreler beslenme durumunu net olarak yansıtmamaktadır. Ayrıca solid tümörler (özellikle vücut ağırlığının %10'unu geçen karın içi tümör), sıvı ve elektrolitler antropometrik ölçümleri etkileyerek net sonuç alınmasını engellemektedir. Bu nedenlerden dolayı ağırlık kaybı maskelenebilmektedir. Bu durumlarda triseps deri kıvrım kalınlığı ve üst orta kol çevresi gibi ödemden en az etkilenen antropometrik ölçümler kullanılmalıdır.

KHN nakli öncesinde veya seyrinde hastaların beslenme durumlarını değerlendirmede; yaşa göre BKİ, yaşa göre vücut ağırlığı, yaşa göre boy uzunluğu, boya göre vücut ağırlığı, üst-orta kol çevresi, triseps deri kıvrım kalınlığı gibi antropometrik indeksler, Buzby indeksi, son altı ay içindeki ağırlık kaybı, nitrojen dengesi, prealbumin, transferrin, retinol bağlayıcı protein, serum albumin düzeyi, kan şekeri, elektrolitler kullanılabilir. Bu parametreler arasında beslenme durumunu değerlendirmede en güvenilir yöntemin nitrojen dengesinin ölçülmesi olduğu belirtilmektedir.⁹⁻¹²

Nitrojen dengesi, vücuda alınan azot ile vücuttan atılan azotun eşit olması hâlinde oluşur.

Azot proteinin yapısında bulunduğundan dolayı vücuda protein alımıyla alınmakta ve vücut proteinlerinin yıkımı sonrası idrar ve feçes ile atılmaktadır. Nitrojen dengesi protein sentez ve yıkımı arasındaki dengeyi ölçmede etkin bir yöntemdir. Ancak KHN hastalarında; idrar, dışkı, kusma ve diyare gibi durumlarla sıvı kaybını saptamanın zorluğu nitrojen ölçümünde yanlış hesaplamalara neden olabilmektedir.¹

KHN hastalarının nakil sırası ve sonrasında en az üç-dört hafta oral alımları azalmaktadır. Bu nedenle bütün KHN hastalarının malnütrisyon riskinin yüksek olduğu kabul edilmektedir. KHN adayının beslenme durumunun erken değerlendirilmesi malnütrisyondan koruyucu rol oynamaktadır. Beslenme durumu tek bir yöntemle değil ayrıntılı beslenme öyküsü, gerekli antropometrik ölçümler ve biyokimyasal testler bir arada değerlendirilerek saptanmalıdır. Her hasta için bireysel oluşturulmuş beslenme önerileri oluşturulmalıdır. Beslenme durumunun değerlendirilmesi, beslenme izlem planının oluşturulması ve bu planın uygulanması KHN ve tüm tedavi sürecinde oldukça önemlidir.¹³

KÖK HÜCRE NAKLİ HASTALARINDA ENERJİ VE MAKRO BESİN ÖĞESİ İHTİYACI

KHN sonrası enteral veya parenteral beslenmeyi gerektiren gastrointestinal sorunlar (mukozit, diyare, kusma), anoreksi ve belirgin ağırlık kaybı gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada beslenme desteği alanlarda almayanlara göre sağ kalımın 3 yıldan fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁴ EN'nin TPN'ye göre üstünlüğü iyi bilinse de nakil sonrası kısa dönemli parenteral beslenmeye gereksinim duyulabilmektedir.

Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği [European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)], nakil sonrası dönemde ölçülen enerji harcamasının, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ya da Schofield denklemlerine göre hesaplanan değerden oldukça düşük olabileceğini belirtmiştir. Nakil olan yoğun bakım hastalarında verilen enerji miktarları hakkında, bazal metabolik hızın (BMH) altındaki değerleri mortalite ile ilişkili bulan çalışmaların yanında, stres faktörlerinin ek-

lenmemesi gerektiğini savunan farklı çalışmalar mevcuttur.^{15,16} Nakil sonrası dönemde hastaların enerji harcaması tüm metabolik hız ölçüm denklemlerine göre (DSÖ, Seashore, Harris-Benedict, Schofield BMH denklemleri) hesaplandıktan sonra oldukça düşük bulunmuştur. DSÖ enerji harcaması denklemi ile ölçülen BMH değerinin, nakil sonrası 14. günde ancak gerçeği yansıttığı saptanmıştır.⁸ Yapılan bir çalışmada, standart beslenme programlarının “refeeding” sendromuna neden olabileceği belirtilmiştir.¹⁵ “Refeeding” sendromu, hastanın ihtiyacı olan enerji ve besin öğelerinden fazlasının verilmesiyle meydana gelen, vücutta sıvı artışına neden olarak kardiyak ve pulmoner güçlük yaratan ciddi bir komplikasyondur. Yapılan bir kohort çalışmasında da nakil sonrası erken dönemde BMH’de önemli bir azalma kaydedilmiş olup, primer TPN beslenen hastalar için “refeeding” sendromu riski bildirilmiştir.¹⁶

Lipitler, uzun zincirli triaçil gliseroller ya da uzun zincirli (LCT) ve orta zincirli yağ asitlerinin (MCT) karışımı olarak ve nonprotein enerjinin %30-40’ını oluşturacak şekilde sağlanmalıdır. ESPEN maksimum parenteral lipit alımının çocuklarda 2-3 g/kg/gün (0,08-0,13 g/kg/saat) olmasını önermiştir. Lipitler özellikle steroid tedavisi ya da infüzyonu sonucu oluşabilecek hiperglisemi gelişimini önlemek için kullanılabilir. Protein gereksiniminde ise 1,4-1,5 g/kg standart aminoasit solüsyonları kullanılmaktadır.¹

Özellikle ağır katabolik durumlar için esansiyel bir aminoasit olan glutaminin mukozit şiddetini azaltmada etkin olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmış olup, kök hücre alıcılarında oral destek önerilmektedir.⁴

ENTERAL/PARENTERAL BESLENME ENDİKASYONLARI

Beslenme desteği açısından öncelikli tercih edilmesi gereken EN’dir.¹⁵ EN’nin barsak mukoza bütünlüğünün sağlanması ve KHN sırasında gelişen kolestatik komplikasyonların azaltılmasında önemli rolü vardır. Ayrıca TPN ile ilişkili komplikasyonların fazla olması ve yüksek maliyeti nedeni ile de EN’nin tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak KHN’de özellikle gastrointestinal sorunlar-

dan dolayı TPN oldukça yaygın kullanılmaktadır. Yüksek doz kemoterapiden kaynaklanan gastrointestinal toksisite, azalmış besin alımı ve absorpsiyonuna neden olmaktadır. Yapılan retrospektif bir çalışmaya göre, 192 allojeneik-KHN’li hastanın bir yıl sonra değerlendirilmesi sonucunda hastaların %63’ünde GVH hastalığı oluşmuş ve %44’ünde immünsüpresif tedavi sonrası komorbidite gelişmiştir. Hastaların %7’sinde diyare, %8’inde oral mukozit, %18’inde ağız kuruluğu, %8’inde anoreksiya, %28’inde transplantasyon sonrası üç ve 12. aylar arasında ağırlık kaybı görülmüştür. Özellikle GVH hastalığı gelişenlerde hastalarda ağırlık kaybı ve gastrointestinal semptomların daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁷ Nakil sonrası dönemde komplikasyonlar kişiden kişiye değişmekte ve oldukça fazla çeşitlilik göstermektedir. Hastalar bulantı, kusma ve özofageal mukozitten dolayı nazogastrik tüpü tolere edememektedirler. Bu nedenlerden dolayı EN, KHN hastalarının beslenmesinde yetersiz kalmaktadır. TPN, meydana gelen akut komplikasyonlarda sıvı, elektrolit ve makro besin öğelerinin dengeli yönetimini sağlamada endikedir.⁸

Allojeneik-KHN hastalarında kemoterapi öncesinde, irritasyon durumlarında ve nakil sonrası 28 gün boyunca TPN’ye ek olarak hastanın oral alımı desteklenmelidir. TPN’de besin kaynaklı barsak kontaminasyonu ve diyare riski minimal durumda olsa da gastrointestinal komplikasyon görülmediği sürece oral alım uyarılmalıdır. Bireysel faktörlere göre tedavi enteral ürün ya da mümkün olduğunca oral beslenme ile desteklenmelidir. Sonuç olarak, otolog ve allojeneik KHN hastalarında beslenme durumu hastaya, yaş grubuna, genel sağlık durumuna göre değişkenlik göstermektedir.¹⁷

PEDİATRİDE TERCİH EDİLEN TOTAL PARENTERAL BESLENME SOLÜSYONLARI

TPN solüsyonları; glukoz, lipit, aminoasit ve mikro besin öğelerini ayarlanmış miktarlarda içeren hazır torbalar ve hastanın ihtiyaçları doğrultusunda hepsi bir arada sistemle her bir solüsyonun istenilen miktarda karıştırılıp hazırlandığı torbalar şeklindedir. Erişkin hastalarda hazır torbalar rahatlıkla kullanılabilirken; çocuk ve bebeklere uygun hazır

solüsyonlar sınırlı sayıda. Özellikle bebek ve küçük çocuklarda TPN daha çok hepsi bir arada sistemle hazırlanmaktadır. Karışım torbalarının çocuklarda kullanımına dair yayınlar sınırlıdır; ancak ülkemizde karıştırma ünitesine sahip hastane sayısı yetersizdir. Bu yüzden klinikte çocuk hastalarda da karışım torba kullanımına rastlamak mümkündür.

Yapılan bir çalışmada, hepsi bir arada sistemle hazırlanan solüsyonlar ile hazır torbaların pediatrik hastalardaki etkinliği incelenmiştir. Makro besin ögesi ve elektrolitlerin alımı benzer bulunmuştur. Ancak hepsi bir arada sistem ile hazırlanan solüsyonlarda kalsiyum ve fosfor alımları hazır karışım torbalara göre daha düşük kalırken; elektrolit dengesinin daha iyi olduğu saptanmıştır (%34, %26). Hepsi bir arada sistem instabil olduğundan, bireysel renal fonksiyonlara göre daha iyi ayarlanmasının yanında, hazır torba solüsyonların da renal solüt yük açısından risk oluşturmadığı belirtilmiştir.¹⁸

Vücut ağırlığına göre gruplandırılan hastalara uygun standart karışımların kullanımı sonucu hiponatremi ve hiperfosfotami görülmesinin yanında, hepsi bir arada sistemle hazırlanan solüsyonların kullanımı sonucunda da hiponatremi, hipernatremi ve hiperfosfatemi durumlarıyla karşılaşmıştır. Ayrıca standart karışımlarda özellikle periferik ven kateteri kullanılan <10 kg ve 40-60 kg hasta gruplarında vücut ağırlığına göre modifiye edilen hazır torbaların aminoasit içeriğinin önerilerin altında kaldığı belirlenmiştir.¹⁸

İsveç'te 15 farklı hastanede yapılan bir çalışmada, hepsi bir arada sistemle hazırlanan solüsyonların en etkili ve en esnek yöntem olduğu; ancak pahalı ve aseptik koşulların sağlanmasının güç olduğu belirtilmektedir.¹⁹ Bir başka çalışmada ise; hepsi bir arada sistem kullanımında aminoasit, lipit ve enerji alımları sonucu uygun ağırlık kazanımı gözlenirken, standart torbalarda dekstroz ve elektrolitlerde önerilen düzeyle sağlanan düzey arasında açık kalmaktadır.²⁰

Standart TPN solüsyonlarının enerji içeriği KHN'li çocukların BMH'sinin yaklaşık %130-150'sine denk gelmektedir. Yapılan bir çalışmada, nakil olmuş çocuklar iki gruba ayrılmış ve standart torba ile çocukların BMH'si kadar enerji sağlayan

hepsi bir arada torbalar karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, her iki TPN uygulaması sonucunda da kas dokusu kaybı önlenememiştir.²¹

Yapılan çalışmalarda, çocuğun gereksinimleri doğrultusunda hepsi bir arada sistemle hazırlanan TPN solüsyonları, ihtiyacı tam olarak karşılayıp ideal yöntem olarak gözüke de pediatri kliniklerinde eğitimli eleman, ekipman, hijyen ve zaman yetersizliğinin yanında maliyetli olduğundan hazır torbalar daha çok tercih edilmektedir.

TPN solüsyonları içerisinde hastaya özgü kullanılan bazı substratların KHN hastalarında etkin rolleri olduğu görülmüştür. Bu besinsel desteklerin, patolojik ve psikolojik mekanizmalar aracılığıyla ya da intestinal mukozayı kemoterapi/radyoterapi etkilerinden koruyarak tedaviyi iyileştirdiği belirtilmektedir. KHN hastalarında kullanılan beslenme tedavisi içeriğini, glutamin ve lipit solüsyonları oluşturmaktadır. Son yıllarda ise beslenme destek tedavisi içeriğinde D vitamini kullanımı ile ilgili yayınlar artmaktadır.²²

BESLENME DESTEĞİ: LİPİT SOLÜSYONLARI

Esansiyel yağ asitleri olarak bilinen α -linolenik (18:3) ve linoleik asitlerin (18:2) özellikle prostaglandinlerin ve lökotrienlerin sentezi aracılığıyla hücrel ve humoral bağışıklığın yanında inflamasyonu da etkilediği bilinmektedir. Bu durum KHN hastalarında aktif bir rol oynayabilmektedir. TPN'de lipit solüsyonları, akut GVH hastalığından dolayı ölümlerin insidansında azalmaya ilişkilendirilmiştir. Ayrıca omega-3 yağ asitlerinin iştah artışı sağlayarak günlük enerji tüketimini arttırdığı bildirilmektedir. ESPEN, esansiyel yağ asitlerinin yetersizliğini önlemek amacıyla linoleik asit alımını çocuklarda 0,1 g/kg/gün olarak önermektedir. Metabolizmada linoleik asit kullanılarak sentezlenen araşidonik asit ve onun metaboliti olan prostaglandin E2, inflamatuvar sitokin salınımını [interlökin (IL) 1, IL 2 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α)] destekler. Çocuklarda linoleik yağ asidinin önerilen miktarda tüketimi inflamatuvar yanıtta azalma sağlamaktadır.^{22,23}

Son yıllarda IV lipit kompozisyonunun KHN hastalarındaki biyolojik etkileri tartışılmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinin inflamasyonu ve bağışıklık

yanıtını etkilediği bilinmektedir. KHN hastalarında omega-3 yağ asitlerinin olumlu etkilerindeki olası mekanizmalardan ilki; vazokontraksiyon ve platelet agregasyonunda azalmadır. Böylelikle hücreler arası sinyalizasyon baskılanmakta, lenfosit aktivasyon ve farklılaşmasına neden olan sitokinlerin sekresyonu azalmaktadır. Bağışıklık yanıtında olumlu ajanların sentezini artırarak KHN sonrası görülen komplikasyonların yönetiminde ve bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların yan etkisi olarak görülen dislipideminin tedavisinde olumlu rol oynamaktadır. Bu yüzden KHN hastalarında omega-3 tüketiminin toplam yağ tüketiminin %20'sini oluşturması önerilmektedir.²⁴ TPN'de yağ asitleri kullanımının amacı KHN sonrasında metabolizmada oluşan oksidatif strese karşı korumadır. Lipit solüsyonlarının temel bileşeni olan w-6 yağ asidinden zengin olan bitkisel yağlardır. Ancak w-6 yağ asitleri oksidan kapasiteyi destekleyici yönde etkilemektedir. Omega-3 yağ asitleri ise antioksidan etki göstermektedir. KHN olmuş çocuklarda yapılan bir çalışmada, TPN tedavisinde w-6'dan zengin soya yağı ile w-3'ten zengin balık yağı solüsyonlarının etkinliği karşılaştırılmıştır. TPN'nin 10. gününde, balık yağı içeren TPN solüsyonunun verildiği çocuklarda, antioksidan savunma sisteminin bir göstergesi olan serum alfa tokoferol seviyesinde artış bildirilmiştir.²⁵

Bir diğer çalışmada ise balık yağı (w-3) içeren TPN tedavisinin, KHN sonrası 10. günde plazma sitokinlerinde herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak KHN sonrası 21. günde IL-10 ve TNF- α serum düzeyinde azalma bildirilmiştir. KHN sonrası TPN lipit içeriğine w-3 eklenen tedavinin >21 gün olması önerilmektedir.²⁶

BESLENME DESTEĞİ: GLUTAMİN

Glutamin hücre proliferasyonu, protein metabolizması, bağışıklık sistemi ve barsak fonksiyonlarında önemli metabolik işlevleri olan nonesansiyel bir aminoasittir.²⁷ Glutamin desteğinin KHN hastaları açısından önemi, eritrositlerin ve barsak ilişkili lenfoid doku (GALT) nun primer yakıtı olmasıdır. Glutamin hepatik glutatyon konsantrasyonunu artırarak hepatositleri oksidatif strese karşı korumaktadır.²⁸ Bu sayede hastalıktan kaynaklanan

intestinal toksisiteyi önlediği ya da hafiflettiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, glutaminin intestinal mukoziti önlediği ve/veya tedavi ettiği saptanmıştır.^{19,28,29} Ayrıca parenteral beslenmeye bağlı barsak mukozu atrofisini azaltabileceği de bildirilmiş olup, TPN solüsyonlarında kullanılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir.²⁹

Glutaminin KHN sonrası dönemde nitrojen dengesi açısından, enfeksiyon kaynaklı komplikasyonlarda mortalite riskini ve hastanede kalış süresini azaltmada pozitif etkileri vardır. Yüksek maliyetli bir yöntem olarak görülen TPN'nin, hastanede kalış süresini kısaltarak ve hastanın yaşam kalitesini artırarak uzun vadede maddi açıdan da yarar sağladığı belirtilmektedir.²⁸ Ancak KHN hastalarında glutamin desteği verilmesi konusunda fikir birliği yoktur ve rutin kullanımı önerilmektedir.²³

BESLENME DESTEĞİ: D VİTAMİNİ

Hastalarda nakil sonrası dönemde D vitamini eksikliği sık görülmektedir. KHN olmuş çocukların uzun süre hastanede kalması ve D vitamininin temel kaynağı olan güneş ışığına direkt maruziyetin engellenmesi başlıca nedendir. Bunun yanında, hastalarda görülen malabsorpsiyon sonucu kalsiyum ve diyetel D vitamini biyoyararlanımının azalması, glukokortikoid ve kalsinörin tedavisinden dolayı artmış katabolik durum, hastaların D vitamini yetersizliğine katkıda bulunmaktadır.³⁰⁻³² Yapılan bir çalışmada, nakil sonrası 180. günde katılımcıların %48'inde D vitamini eksikliğine rastlanmıştır.³³

Serum kalsidiol değerlerinin araştırıldığı KHN olmuş 123 çocuk ile yürütülen çalışmada, serum kalsidiol değeri yeterli olan grupta, yeterli olmayan gruba göre; nötrofil granülleşmesi daha hızlı ($p<0,05$), nakledilen doku reddi ve nüks riski daha düşük, sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur.²² Ek olarak, GVH hastalığından korunma ve tedavide de D vitamininin önemli bir rolü olabileceği belirtilmektedir.³⁴ Yapılan başka bir çalışmada, nakil sonrası altıncı ayda hastalarda kemik mineral yoğunluğu ve serum 25-hidroksi vitamin D düzeyi düşük bulunmuştur ($p<0,01$). GVH tedavisi sırasında kullanılan kortikosteroidler, GVH

hastalığının şiddeti, ailede osteoporoz geçmişi, düşük lumbal spinal kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden çocuk ve adolesanlarda iyi beslenme durumu ve D vitamini seviyeleri kemik mineral yoğunluğu açısından önemlidir. Erken dönemde tarama, düşük kemik mineral yoğunluğu ve D vitamini eksikliğini önleme açısından tedavide etkili olacaktır.³⁵

PREBİYOTİK/PROBİYOTİK

KHN'nin mikrobiyotada değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Probiyotik, prebiyotik, posa ve immünnütrisyona (bağışıklık fonksiyonlarını güçlendirici beslenme) GVH hastalığında kullanımına dair çalışmalar oldukça sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada, GVH hastalığı sonrası mikrobiyotada bakteri tür çeşitliliğinin azalmasının yanı sıra, patojen olarak bilinen *Enterococcus* bakteri türü sayısında artma saptanmıştır.³⁶ Ek olarak, kemoterapi tedavisinin de *Faecalibacterium* (probiyotik mikroorganizma) türünde azalmaya, *Escherichia* (patojen mikroorganizma) türünde artmaya neden olduğu bildirilmiştir. Mikrobiyotadaki bakteri sayı ve çeşitliliğinin azalması KHN'li hastalarda mortalitede artış ile ilişkilendirilmektedir.³⁷ Laktik asit bakterileri olan, *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri en çok araştırılan probiyotik mikroorganizmalardandır, ancak KHN sonrası etkinlikleri tartışmalıdır.³⁸ Ratlarda yapılan bir çalışmada, nakil öncesi ve sonrası oral *Lactobacillus rhamnosus* GG verilen hastalarda GVH hastalığı ve mortalite sıklığının azaldığı belirtilmiştir.³⁹

Yapılan bir çalışmada, 41 nakil adayı pediatrik hastanın 24 saatlik hatırlatma yöntemiyle besin tüketim kaydı alınmıştır. Çalışmada besin tüketim sıklığı ile sorgulanan besinlerin tamamı pro/prebiyotik içeriklidir. Hastaların nakil öncesi son haftalarında beslenme alışkanlıklarında hiçbir değişiklik yapmadan tükettikleri besinlerin sıklıkları sorgulanmıştır. Sorgulanan besinler; anne sütü, inek sütü, peynir altı suyu, dondurma, yoğurt, meyve suyu, peynir, kefir, kuru fasulye, barbunya, nohut, pırasa, ıspanak, lahanası, marul, semizotu, maydanoz, kuşburnu, bulgur, çavdar, makarna, domates, sarımsak, soğan, muz, çilek, karadut, bisküvi, kek, çikolata, ekmeği ve bazlamadır. Anket uygulaması

sonrası 100 gün içinde hastalarda görülen komplikasyonlar, nötrofil ve platelet engrafmanı, kök hücre kaynağı ve sağkalım durumları incelenmiştir. Hastalarda nötrofil engrafman hızı, çözünür posa ve demir tüketimleriyle doğru orantılı bulunmuştur. Ek olarak; anne sütü, bazlama ve bulgur nötrofil engrafman süresinin kısalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yoğurt ve soğan tüketim miktarıyla febril nötropeni arasında negatif korelasyon görülmesinin yanı sıra; krem peynir ve kuru fasulye tüketim miktarının artışıyla febril nötropeni süresinin uzadığı belirtilmiştir. Yine diyetdeki C vitamini içeriğiyle febril nötropeni süresi negatif ilişkili bulunmuştur. TPN süresi ile maydanoz ve soğan tüketim miktarları arasında ters ilişki bulunmuştur. Sarımsak tüketen çocuklarda TPN'ye başlama daha az sıklıkta bulunmuştur. Sarımsak tüketimi daha az olan çocukların çoğunda TPN kullanıldığı saptanmıştır. Maydanoz tüketim miktarı az olan çocuklarda transplantasyon sonrası komplikasyon gelişimi (akut/kronik GVH hastalığı, 3-4. derece mukozitler ve hemorajik sistit) daha fazla bulunmuştur. Diğer besin ve yiyeceklerin KHN klinik yansımalarına bir etkisi bulunmamıştır. Araştırmacılar, nakil öncesi çocuklara yoğurt, bulgur, bazlama, soğan, maydanoz gibi besinlerin önerilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.⁴⁰

Genellikle güvenilir olarak belirtilen probiyotiklerin etki mekanizmalarına ilişkin yapılan çalışmaların çoğu in vitro ve hayvan çalışmalarıdır. Özellikle pediatri alanında çalışmalar daha da sınırlı olmakla birlikte, immünsüpresif hastalarda bakteriyemi riskini artırabileceği unutulmamalıdır. KHN hasta grubunda prebiyotik/probiyotik önermek için kanıtlar yetersizdir.⁴¹

“GRAFT-VERSUS-HOST” HASTALIĞI VE BESLENME

KHN sonrası ortaya çıkış zamanına göre “akut” ve “kronik” GVH hastalığı olarak adlandırılan durum, donörden alınan kök hücrelerle birlikte verilen sağlıklı T-lenfositlerin aracılık ettiği şiddetli immünolojik reaksiyon sonucu organ disfonksiyonu ile karakterize kompleks klinik bir sendromdur. GVH hastalığı, allojeneik KHN sonrası en önemli mortalite ve morbidite sebebi ola-

rak kabul edilmektedir. Nakilden sonra 80-100. günlerde ortaya çıkmaktadır ve prevalansı %35-50'dir. Önlenmesinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, tedavisi konusundaki ilerlemeler sınırlı kalmıştır. Nakil sonrası ilk üç ay içinde ortaya çıkabilen akut GVH hastalığı esas olarak cilt, karaciğer ve barsakları tutmaktadır. Abdominal ağrı ve diyarenin eşlik etmesiyle besin alımında azalma sık görülen bir tablodur ve malnütrisyona gidişin başlangıcıdır. GVH oluşumunu önlemek amacıyla hastalara nakilden önce immünesüpresif tedavi başlanmaktadır (siklosporin, takrolimus ve metotreksat en sık tercih edilen ilaçlardır). Yüksek doz kortikosteroid akut GVH hastalığı tedavisinde ilk basamaktır.⁴ GVH'de sıklıkla malnütrisyon, protein kaybeden enteropati, magnezyum dengesinde bozukluklar, çinko, B₁₂ ve D vitamini eksiklikleri rapor edilmektedir. Yapılan çalışmalar, GVHH hastalığının pankreatik salgılar, kemik mineral yoğunluğu ve dinlenme enerji harcamasında bozukluklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Omega-3 yağ asitleri ve pankreatik enzim replasmanının yararlı olabileceği bildirilmişse de bu konudaki kanıtlar yetersizdir. Emilim kapasitesi ve vitamin-mineral eksiklikleri değerlendirilerek yeterli enerji ve proteinin sağlanması, diyarenin yoğun olduğu hastalarda total parenteral desteğin sağlanması önemlidir.⁴²

NÖTROPENİK DİYETLER

Nötropeni, hematopoetik KHN'nin öncesinde ve sonrasında yüksek doz kemoterapi aşamasında görülen yan etkilerden biri olup, artan enfeksiyon riski ile ilişkilidir.^{43,44} DSÖ'ye göre "mutlak nötrofil sayısının 2.000/mm³'ün altında olması" olarak tanımlanmaktadır.⁴⁵ Nötropeni durumunda bağışıklık sistemi baskılanması nedeni ile besinsel kaynaklı enfeksiyonlardan kaçınmak için doku uyumu sağlanana kadar düşük bakterili ve nötropenik diyetler uygulanmaktadır.⁴⁶ Nötropenik hastalarda nötropenin şiddeti hastanın enfeksiyon açısından taşıdığı riski belirlemede yol göstericidir.⁴⁵

Amerikan Enteral Parenteral Beslenme Derneği (ASPEN)'nin hastaların nötropeni durumunda güvenli besin tüketimi ile ilgili beslenme önerileri almalarının enfeksiyon riskini azaltabileceğine dair

önerisi de bulunmuştur.⁴⁷

Rutin kullanımlarına rağmen bu diyetin nötropenik hastalarda enfeksiyonları önleyip önlemediği tartışmalıdır. Dezavantajları olarak psikososyal sorunları artırması, yaşam kalitesini azaltması ve malnütrisyonu artırması görülmektedir. Diyet kısıtlamalarının bir standardizasyonu olmadığı gibi, nakil merkezlerindeki sağlık profesyonellerinin tercihlerine göre farklılık göstermektedir.⁴⁸

DeMille ve ark., nötropenik diyet önerilen 23 hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların %30'unun diyetine uymadığını, diyeteye uyan ve uymayanlar arasında enfeksiyon oranlarının benzer olduğunu, ayrıca kan kültürü pozitif olan hastalarda gram-negatif organizma ile nötropenik diyet arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.⁴⁹

Diğer bir çalışmada dört-beş yaşları arasındaki 19 çocuk iki gruba ayrılarak; bir gruba standart Amerikan tipi bir diyet, diğer gruba ise aynı diyetin çiğ sebze ve meyve, hızlı hazırlanan besin ("fast-food" vb.) içermeyen türü verildiğinde iki grup arasında febril nötropeni açısından fark saptanmamıştır.⁵⁰ Başka bir çalışmada, 15'i akut miyeloblastik lösemi olan 20 hastaya normal hastane diyeti ve düşük bakterili diyet verildiğinde barsak kolonizasyonu ve enfeksiyon açısından fark saptanmamıştır.⁵¹

Son yıllarda nötropenik ve düşük bakterili diyet, yüksek riskli besinlerden kaçınma ve besin hazırlama uygulamalarında güvenliği vurgulayan daha serbest bir diyet ile değiştirilebilmektedir. Besini hazırlayan ve servis eden kişiler aracılığıyla ulaşabilecek mikroorganizmalar basınçlı su buharı ve ışınlama teknikleri ile uzaklaştırılmakta, depolama, pişirme koşullarının her aşamasında hijyen sağlanması gerektiği belirtilmektedir.⁴⁸

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Beslenme durumunun yaşa göre boy uzunluğu, yaşa göre vücut ağırlığı ve boya göre vücut ağırlığı büyüme referans değerleri ile karşılaştırılarak düzenli aralıklarla izlenmesi gereklidir (en az haftada bir).

- Ağırlık değerlendirmesi yapılırken sıvı tutulumunun ağırlık kaybını maskeleyesinden dolayı

antropometrik ölçümler arasında ödemden en az etkilenen triseps deri kıvrım kalınlığı ya da üst orta kol çevresine göre değerlendirme yapılmalıdır.

- Barsak atrofisinin önlenmesi ve TPN'ye göre daha az komplikasyona neden olmasından dolayı sindirim sistemi ve hemostatik fonksiyonlar izin verdikçe oral ya da EN uygulanmalıdır.

- Serum magnezyum, çinko, B₁₂ vitamini, 25 hidroksi vitamin D₃ serum miktarları özellikle allojeneik nakil sonrası ilk aylarda dikkatle izlenmeli, gerekirse desteklenmelidir.

- Mikro besin ögesi tüketimi oral alımla önerilerin altında kaldığında günlük gereksinimlerin karşılanması için multivitamin-mineral kullanımı önerilebilmektedir.

- İmmünnütrisyonun güvenliği ve etkinliğine dair kanıtlar yetersizdir.

- Prebiyotik ve probiyotik desteğine dair kanıtlar yetersiz olduğundan ve enfeksiyon riski yüksek olduğundan dolayı kullanımı önerilmemektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Handenaz Dere; **Tasarım:** Sinem Metin; **Denetleme/Danışmanlık:** Sinem Metin; **Veri İşleme:** Handenaz Dere-Sinem Metin; **Analiz ve/veya Yorum:** Handenaz Dere-Sinem Metin; **Kaynak Taraması:** Handenaz Dere; **Makalenin Yazımı:** Handenaz Dere-Sinem Metin.

KAYNAKLAR

- Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2): 183-90.
- Koca E, Akpek G. [Graft-Versus-Host disease and treatment methods]. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(19):23-32.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, et al; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; American Society for Blood and Marrow Transplantation; European Group for Blood and Marrow Transplantation; Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group; Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand; East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group; Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(3):337-41.
- Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: Results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(3):339-44.
- Williams Ruth, Adams M, Havrilla DA, Leung W, Roach RR, Mosby TT. Caregiver and health care provider preferences of nutritional support in a hematopoietic stem cell transplant unit. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(8):1473-6.
- Murphy A, White M, Davies SWP. Body composition of children with cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92(1):55-60.
- Eduardo Fde P, Bezinelli LM, de Carvalho DL, Lopes RM, Fernandes JF, Brumatti M, et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant* 2015;19(3):316-25.
- Ringwald-Smith KA, Heslop HE, Krance RA, Mackert PW, Hancock ML, Stricklin LM, et al. Energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(2):125-30.
- Hadjibabaie M, Irvani M, Taghizadeh M, Ataie-Jafari A, Shamshiri AR, Mousavi SA, et al. Evaluation of nutritional status in patients undergoing hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42(7):469-73.
- Mattsson J, Westin S, Edlund S, Remberger M. Poor oral nutrition after allogeneic stem cell transplantation correlates significantly with severe graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(9):629-33.
- Martin-Salces M, de Paz R, Canales MA, Mesejo A, Hernandez-Navarro F. Nutritional recommendations in hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2008;24(7-8):769-75.
- Rzepecki P, Barzal J, Sarosiek T, Oborska S, Szczylik C. Which parameters of nutritional status should we choose for nutritional assessment during hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 2007;39(9): 2902-4.
- Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(11):1113-6.
- Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987;43(6):833-8.
- Campos DJ, Boguszewski CL, Funke VA, Bonfim CM, Kulak CA, Pasquini R, et al. Bone mineral density, vitamin D, and nutritional status of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2014;30(6): 654-9.
- Bechard LJ, Feldman HA, Venick R, Gura K, Gordon C, Sonis A, et al. Attenuation of resting energy expenditure following hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(10):1301-6.
- Lenssen P, Sherry ME, Cheney CL, Nims JW, Sullivan KM, Stern JM, et al. Prevalence of nutrition-related problems among long-term survivors of allogeneic marrow transplantation. *J Am Diet Assoc* 1990;90(6): 835-42.
- Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr* 2005;24(2):274-80.
- Pichard C, Schwarz G, Frei A, Kyle U, Jolliet P, Morel P, et al. Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bags: a prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr* 2000;19(4): 245-51.

20. Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA. Standardized versus pharmacist monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Arm J Hosp Pharm* 1981;38(10):1487-9.
21. Sharma TS, Bechard LJ, Feldman HA, Venick R, Gura K, Gordon CM, et al. Effect of titrated parenteral nutrition on body composition after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a double-blind, randomized, multicenter trial 1-3. *J Clin Nutr* 2012;95:342-51.
22. Hardman WE. (n-3) fatty acids and cancer therapy. *J Nutr* 2004;134(Suppl 12):3427S-30S.
23. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working-Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl 2):1-87.
24. Griffith ML, Savani BN, Boord JB. Dyslipidemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: evaluation and management. *Blood* 2010;116(8):1197-204.
25. Baena-Gómez MA, Aguilar MJ, Mesa MA, Navero JL, Gil-Campos M. Changes in antioxidant defense system using different lipid emulsions in parenteral nutrition in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrients* 2015;7(9):7242-55.
26. Baena-Gómez MA, de la Torre-Aguilar MJ, Aguilera-García CM, Olza J, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M. Inflammatory response using different lipid parenteral nutrition formulas in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutr Cancer* 2016;68(5):804-10.
27. Wessel J, Balint J, Crill C, Klotz K; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; Task Force on Standards for Specialized Nutrition Support for Hospitalized Pediatric Patients. ASPEN task force on standards for specialized nutrition support: hospitalized pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005;20(1):103-16.
28. Ford C, Whitlock JA, Pietsch JB. Glutamine-supplemented tube feedings versus total parenteral nutrition in children receiving intensive chemotherapy. *J Pediatr Oncol Nurs* 1997;14(2):68-72.
29. Brown SA, Goringe A, Fegan C, Davies SV, Giddings J, Whittaker JA, et al. Parenteral glutamine protects hepatic function during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(3):281-4.
30. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(Suppl): 1080S-6S.
31. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 1985;42(4):644-9.
32. Sato T, Fukagawa M, Uchida K, Katayama A, Nagasaka T, Matsuoka S, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis after renal transplantation: the role of fibroblast growth factor 23 and cyclosporine. *Clin Transplant* 2009;23(3):368-74.
33. Campos DJ, Biagini GL, Funke VA, Bonfim CM, Boguszewski CL, Borba VZ. Vitamin D deficiency in children and adolescents submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014;36(2):126-31.
34. Hansson MEA, Norlin A, Omazic B, Wikström AC, Bergman P, Winiarski J, et al. Vitamin D levels affect outcome in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(10):1537-43.
35. Campos DJ, Boguszewski CL, Funke VA, Bonfim CM, Kulak CA, Pasquini R, et al. Bone mineral density, vitamin D, and nutritional status of children submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition* 2014;30(6): 654-9.
36. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242-9.
37. Wang W, Xu S, Ren Z, Jiang J, Zheng S. Gut microbiota and allogeneic transplantation. *J Transl Med* 2015;13(1):275.
38. Chen Y, Zhao Y, Cheng Q, Wu D, Liu H. The role of intestinal microbiota in acute graft-versus-host disease. *J Immunol Res* 2015;2015:145859.
39. Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Schölermerich J, Andreesen R, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood* 2004;103(11):4365-7.
40. Tavil B, Koksal E, Yalcin SS, Uckan D. Pre-transplant nutritional habits and clinical outcome in children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant* 2012;10(1):55-61.
41. Murray SM, Pindoria S. Nutrition support for bone marrow transplant patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1): CD002920.
42. van der Meij BS, de Graaf P, Wierdsma NJ, Langius JA, Janssen JJ, van Leeuwen PA, et al. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(4):474-82.
43. Albertini SM. Neutropenic diets in hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012;34(2):74-5.
44. Coughlan M, Healy C. Nursing care, education and support for patients with neutropenia. *Nurs Stand* 2008;22(46):35-41.
45. Shelton B. Evidence based care for the neutropenic patient with leukemia. *Seminars in Oncology Nursing* 2003; 19(2): 133-141.
46. Macris PC, McMillen KK. Nutrition Support of the Hematopoietic Cell Transplant Recipient. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, eds. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 5th ed. UK: John Wiley & Sons, Ltd, Chichester; 2015. doi: 10.1002/9781118416426.ch99.
47. August DA, Huhmann MB; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):472-500.
48. Lipkin AC, Lenssen P, Dickson BJ. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. *Nutr Clin Pract* 2005;20(4):423-39.
49. DeMille D, Deming P, Lupinacci P, Jacobs LA. The effect of the neutropenic diet in the outpatient setting: a pilot study. *Oncol Nurs Forum* 2006;33(2):337-43.
50. Moody K, Finlay J, Mancuso C, Charlson M. Feasibility and safety of a pilot randomized trial of infection rate: neutropenic diet versus standard food safety guidelines. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28(3):126-33.
51. van Tiel F, Harbers MM, Terporten PH, Bostel RT, Kessels AG, Voss GB, et al. Normal hospital and low-bacterial diet in patients with cytopenia after intensive chemotherapy for hematological malignancy: a study of safety. *Ann Oncol* 2007;18(6):1080-4.