

Tatalaksana Nutrisi pada Kanker Anak

Laurencia Ardi

Departemen Medical PT Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Prevalensi malnutrisi pada kanker anak cukup tinggi. Pemberian nutrisi yang tepat dan adekuat pada pasien kanker anak dapat membantu menurunkan morbiditas dan mortalitas. Selain makronutrien dan mikronutrien, terdapat nutrisi spesifik yang bermanfaat untuk pasien kanker anak seperti omega-3, asam amino rantai cabang, dan prebiotik atau probiotik.

Kata kunci: Kanker anak, nutrisi enteral, nutrisi spesifik

ABSTRACT

The prevalence of malnutrition in childhood cancer is quite high. Proper and adequate nutrition for pediatric cancer patients can help reduce morbidity and mortality. In addition to macronutrients and micronutrients, specific nutrients beneficial for pediatric cancer patients are omega-3, branched chain amino acids, and prebiotics or probiotics. **Laurencia Ardi. Nutrition for Childhood Cancer**

Keywords: Childhood cancer, enteral nutrition, specific nutrient

PENDAHULUAN

Di Indonesia terdapat berbagai jenis kanker pada anak, yang paling sering adalah leukemia, tumor otak dan susunan saraf pusat, neuroblastoma, *Wilms* tumor, *lymphoma* (*Hodgkin* dan *non-Hodgkin*), *rhabdomyosarcoma*, dan kanker tulang.¹ Penyebab kanker pada anak sebagian besar tidak diketahui (75-90%), dapat disebabkan karena genetik (5-15%) ataupun faktor lingkungan baik endogen maupun eksogen (<10%).² Kanker merupakan penyebab kematian anak kedua terbanyak di dunia setelah trauma tidak disengaja.³

Keganasan merupakan penyebab utama kematian pasien kanker anak, namun komplikasi infeksi yang disebabkan neutropenia diinduksi kemoterapi juga berperan besar terhadap morbiditas dan mortalitas (dua dari tiga kematian dikaitkan dengan terapi) dan hal ini dapat dicegah.⁴ Selain itu, infeksi juga menyebabkan keterlambatan terapi atau penurunan dosis kemoterapi, yang dapat berdampak terhadap tidak optimalnya terapi dan menurunkan harapan hidup.

Selain komplikasi infeksi, kanker pada anak

juga menyebabkan malnutrisi. Diperkirakan sekitar 6-50% pasien kanker anak mengalami malnutrisi.⁵ Malnutrisi adalah defisiensi energi, protein, dan nutrisi lain, sehingga menyebabkan efek tidak diinginkan pada jaringan/tubuh dan fungsinya.⁵ Malnutrisi dapat terjadi karena asupan energi berkurang sedangkan kebutuhan meningkat, atau keduanya. Faktor lain adalah sitokin yang dilepaskan tumor menyebabkan hilangnya berat badan akibat gangguan metabolisme protein, lemak, dan karbohidrat.⁶ Malnutrisi dapat berlanjut menjadi kaheksia, yang didefinisikan sebagai sindrom metabolik kompleks yang berkaitan dengan penyakit yang mendasarinya dan ditandai dengan hilangnya massa otot dengan atau tanpa hilangnya massa lemak.⁶

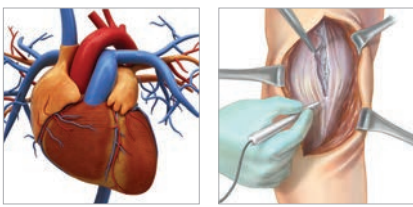
EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan Riskesdas 2013, prevalensi kanker pada bayi 0,3‰ dan meningkat pada umur ≥ 15 tahun, sedangkan prevalensi malnutrisinya tidak diketahui. Data lain menyebutkan bahwa prevalensi malnutrisi pada kanker anak diperkirakan 6-50%.^{5,7}

Tabel 1. Jenis kanker dan derajat risiko malnutrisi.⁸

RISIKO TINGGI	RISIKO SEDANG
Tumor padat stadium lanjut	Tumor padat non-metastatis
Wilm tumor	Leukemia limfoblastik akut tanpa komplikasi
Neuroblastoma stadium 3 dan 4	Tumor stadium lanjut yang mengalami remisi
Rhabdomyosarcoma	Pada saat menjalani terapi
Ewing sarcoma	
Medulloblastoma	
Leukemia dan limfoma yang relaps	
Tumor kepala dan leher	
Post transplantasi stem cell	
Tumor diensefalik	

Alamat Korespondensi email: laurencia.ardi@kalbe.co.id



Informasi prevalensi malnutrisi pada kanker anak sangat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu: teknik diagnostik penilaian status gizi, tipe histologi dan stadium keganasan saat penilaian, kerentanan anak terhadap malnutrisi dan regimen terapi, definisi malnutrisi pada kanker anak yang tidak spesifik. Selain itu, jenis kanker juga mempengaruhi derajat malnutrisi.⁸

PATOFISIOLOGI MALNUTRISI PADA KANKER ANAK

Malnutrisi merupakan istilah tidak spesifik untuk mendefinisikan kondisi nutrisi tidak adekuat. Malnutrisi ditandai dengan kekurangan atau kelebihan energi yang berdampak negatif terhadap klinis.⁸ Malnutrisi menggambarkan konsekuensi dari asupan energi-protein yang tidak adekuat; sedangkan keseimbangan energi-protein adekuat merupakan salah satu syarat tumbuh kembang sesuai usia serta untuk pemeliharaan jaringan. Malnutrisi juga diartikan sebagai kondisi asupan energi meningkat, sehingga terjadi kelebihan gizi disertai peningkatan jumlah jaringan adiposa.⁸

Tidak ada konsensus khusus yang dapat mengidentifikasi risiko malnutrisi pada anak; WHO⁹ merekomendasikan indeks berat badan terhadap tinggi badan untuk menilai status nutrisi anak dan remaja. Kehilangan berat badan $\geq 5\%$ dikategorikan sebagai malnutrisi akut, sedangkan nilai tinggi badan berdasarkan usia di bawah 5 persentil dapat dikategorikan sebagai kurang gizi kronik pada anak. Akan tetapi, pasien kanker anak tidak dapat menggunakan kriteria tersebut, misalnya pada pasien dengan masa *solid* abdomen (seperti neuroblastoma, hepatoblastoma, atau *Wilms* tumor) dapat menunjukkan berat badan normal meskipun mengalami malnutrisi berat. Hilangnya nutrisi juga dapat tersamarkan pada edema atau terapi kortikosteroid.⁸

Sejumlah mekanisme berkontribusi terhadap terjadinya malnutrisi dan gagal tumbuh pada anak dengan kanker. Penyebab malnutrisi ini bersifat multifaktorial, seperti interaksi kompleks antara metabolisme energi dan senyawanya, komponen hormonal dan inflamasi, serta gangguan metabolisme.⁸ Hal ini menyebabkan percepatan mobilisasi, oksidasi senyawa energi, dan hilangnya protein tubuh.^{10,11} Diduga ada beberapa faktor yang menyebabkan kaheksia. Faktor-faktor tersebut antara lain:⁸

1. Peranan sitokin

Dua faktor utama tubuh pejamu yang berkaitan dengan terjadinya kaheksia adalah faktor sitokin pro-inflamasi dan faktor terapi pasien.⁸ Tubuh penderita kanker akan mengalami aktivasi respons imunitas dengan meningkatkan produksi sitokin untuk upaya eradikasi jaringan tumor. Di sisi lain, jaringan tumor juga menghasilkan sejumlah sitokin untuk mempengaruhi proses replikasi dan pertumbuhan sel, sehingga sel normal dapat mengalami transformasi menjadi ganas, dan replikasi serta pertumbuhannya akan mengikuti pola replikasi dan pertumbuhan sel kanker.¹⁰ Jenis sitokin yang berperan antara lain *tumor necrosis factor* (TNF)- α , *interleukin* (IL)-1, IL-6, dan interferon (IFN)- γ .⁸ Kondisi inflamasi kronis akibat produksi sitokin yang meningkat persisten ini menyebabkan sejumlah perubahan metabolisme. Kebutuhan energi basal pasien akan meningkat. Selain itu akan terjadi intoleransi glukosa, meskipun kadar glukosa darah tidak berubah.⁸ Metabolisme lemak dan protein terganggu, jaringan lemak tubuh akan dihancurkan (lipolisis) dan katabolisme otot rangka juga akan meningkat.⁸

2. Defisit energi dan abnormalitas metabolisme

Defisit energi mempunyai peranan penting dalam terjadinya *wasting syndrome* pada anak dengan neoplasma yang berkaitan dengan meningkatnya kebutuhan energi, hilangnya energi karena disfungsi saluran cerna akibat toksisitas terapi kanker, penggunaan sumber energi meningkat akibat terapi kanker agresif, gangguan metabolisme dan hormonal, nyeri atau stres yang tidak terkontrol, dan gangguan nafsu makan atau perubahan indra pengecap.^{8,12}

DAMPAK MALNUTRISI PADA KANKER ANAK PEDOMAN KEBUTUHAN NUTRISI PADA KANKER ANAK

Hingga saat ini belum ada panduan khusus

Tabel 2. Dampak malnutrisi pada kanker anak.⁸

JANGKA PENDEK	JANGKA PANJANG
Hilangnya otot dan masa lemak	Gangguan pertumbuhan (tinggi badan)
Menurunnya toleransi terhadap terapi	Leukemia limfoblastik akut tanpa komplikasi
Respon kemoterapi yang buruk	Gangguan perkembangan motoric, kognitif dan neurologi.
Kelainan biokimia (anemia, hypoalbuminemia)	Resiko terjadinya sindrom metabolik
Perubahan komposisi tubuh	Resiko kanker sekunder
Menurunnya kualitas dan produktifitas hidup	Resiko penuaan dini
Gangguan psikologis	Meningkatnya moralitas
Meningkatnya risiko infeksi	Gangguan mineralisasi tulang

yang mengatur kebutuhan nutrisi pasien kanker anak.¹² Tujuan pemberian nutrisi pada kanker anak untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas, meningkatkan sistem imun, meningkatkan respons terapi, memaksimalkan tumbuh-kembang pada anak, meningkatkan kualitas hidup, dan mencegah malnutrisi berulang.¹³

Beberapa cara dapat digunakan untuk memperkirakan kebutuhan energi dan nutrisi pasien kanker anak, seperti angka kecukupan gizi (AKG) berdasarkan usia, rumus WHO untuk menghitung *basal metabolic rate*. Kebutuhan energi pada anak sulit diperkirakan karena luasnya rentang usia dan kebutuhan berdasarkan usia. *Children oncology group* (COG) menyebutkan bahwa terapi kanker dapat meningkatkan kebutuhan energi sampai 20% dan kebutuhan protein hingga 50%, asupan makanan yang buruk berkaitan dengan terapi mungkin membutuhkan tambahan suplemen vitamin dan mineral, serta keseimbangan cairan dan elektrolit harus dipantau untuk memastikan hidrasi adekuat.^{13,14}

NUTRISI SPESIFIK

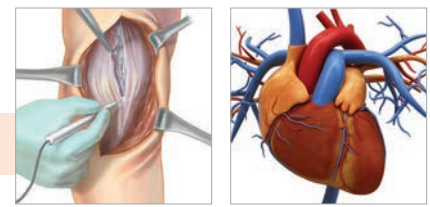
Asam amino rantai cabang (AARC)

Dalam kaitannya dengan kondisi metabolisme pasien kanker; AARC pernah dilaporkan berperan dalam perbaikan konservasi protein, perbaikan nafsu makan, *fat-free mass*, dan kadar sitokin proinflamasi.

1. Terhadap peningkatan albumin dan prealbumin

Tingginya katabolisme protein pasien kanker tidak lepas dari tingginya produksi sitokin pro-inflamasi.¹⁵ Oksidasi AARC bertujuan untuk menyediakan energi yang cukup untuk otot dan mencukupi kadar prekursor untuk sintesis asam amino *alanine* serta *glutamine* pada kondisi katabolisme.¹⁵

Suplementasi AARC telah terbukti



meningkatkan sintesis albumin di sel-sel hati.¹⁶ Dalam jangka panjang, suplementasi AARC mampu meningkatkan kadar albumin, dan secara tidak langsung berdampak positif pada kualitas hidup dan *survival* pasien. Dampak positif ini tidak hanya ditemukan pada pasien penyakit hati, melainkan juga pada pasien penyakit sistemik yang sudah mengalami masalah pada hati, termasuk kanker. Pre-albumin merupakan penanda status nutrisi yang lebih sensitif untuk menilai malnutrisi pasien kanker.¹⁶

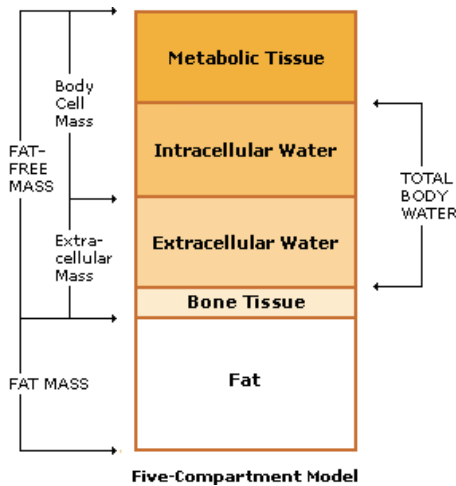
2. Terhadap perbaikan nafsu makan

AARC dapat meningkatkan nafsu makan pasien kanker.¹⁷ Mekanisme perbaikan nafsu makan ini terjadi melalui perantara *tryptophan*; masuknya *tryptophan* ke otak diperantarai oleh sistem transpor yang sama dengan AARC, yaitu lewat hipotalamus.¹⁷ Masuknya *tryptophan* ke otak menyebabkan nafsu makan akan turun dan mual, karena *tryptophan* berinteraksi dengan reseptor serotonin.¹⁷ Suplementasi AARC diharapkan menggeser kedudukan *tryptophan* pada sistem transpor tersebut, sehingga lebih banyak AARC masuk ke otak dan diharapkan asupan kalori akan meningkat.¹⁷

3. Terhadap free fat mass

Fat-free mass adalah massa seluruh tubuh seseorang setelah dikurangi massa lemaknya. Massa ini terdiri atas beberapa komponen; yaitu jaringan metabolik (sel-sel, termasuk otot); air ekstraseluler, air intraseluler, dan jaringan tulang. *Fat-free mass* terdiri atas 73% air, 20% protein, 6% mineral, dan 1% senyawa lain-lain.¹⁸

Dari studi hewan, Eley, dkk. (2007) membuktikan bahwa AARC dapat memperbaiki kondisi atrofi otot pada model kaheksia kanker.¹⁹ Efek AARC dalam memperbaiki atrofi otot dan memperbaiki massa bebas lemak ini cukup kompleks, terutama diperantarai oleh salah satu asam amino kunci, yaitu *leucine*. *Leucine* ternyata dapat mengganggu dua reaksi kimiawi. Yang pertama adalah menurunkan fosforilasi PKR (*double-stranded-RNA-dependent protein kinase*) dan eIF2 α (*eukaryotic initiation factor 2 α*), yang berakibat meningkatkan ekspresi *protein phosphatase-1*. Yang kedua, *leucine* juga membantu meningkatkan fosforilasi terhadap mTOR (*mammalian target of rapamycin*) dan p70S6k, sehingga menurunkan kadar 4E-BP1



Gambar 1. Klasifikasi kompartemen tubuh manusia. Dapat dilihat pembagian antara *fat-free mass* dan *fat mass*, serta distribusi kompartemen cairan tubuh.¹⁸

(eIF4E-binding protein 1), meningkatkan kadar kompleks eIF4G-eIF4E, dan pada akhirnya mendorong sintesis protein dan menurunkan degradasi atau penghancuran protein.¹⁹

4. Terhadap IL-1 dan IL-6

AARC juga dapat membantu mengatasi dampak negatif kadar IL-1 dan IL-6 yang berlebihan.²⁰ AARC dapat membantu memperbaiki proliferasi limfosit dan menjaga keseimbangan IL-1. Selain itu, suplementasi AARC dapat mengatasi efek peningkatan TNF- α , ROS (*reactive oxygen species*), IL-6, dan sintesis NF- κ B (*nuclear factor kappa-B*) akibat kanker.²⁰ Secara simultan, AARC juga memperlambat proteolisis.²⁰

Omega 3

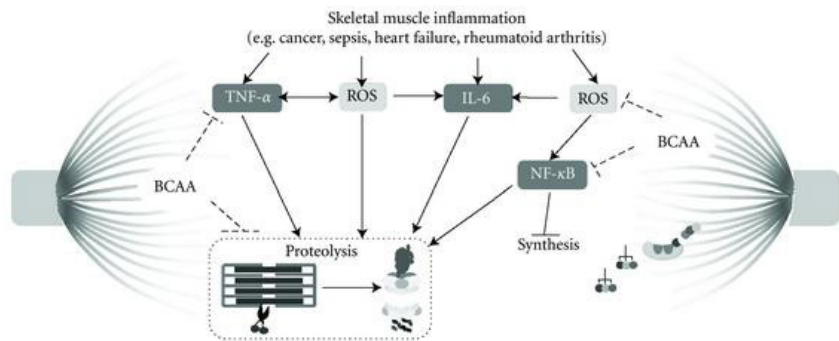
Asam lemak omega-3 memiliki fungsi sedikit berbeda dari AARC dalam pengelolaan nutrisi pasien kanker. Ditinjau dari aspek seluler, asam lemak omega-3 lebih dikenal efeknya untuk

meredakan inflamasi (termasuk produksi sitokin pro-inflamasi). Secara klinis asam lemak omega-3 telah terbukti dapat memperbaiki respons pasien terhadap agen kemoterapi dan membantu mengurangi kejadian efek samping neuropati.²¹

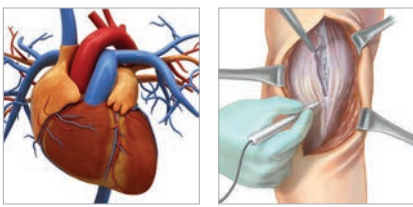
Simopoulos²² mengemukakan bahwa suplementasi asam lemak omega-3 sangat penting dalam memberikan efek protektif bagi pasien kanker; mekanisme efek protektif ini adalah melalui penghambatan *cyclooxygenase-2* (COX-2), IL-1, dan IL-6. Suplementasi asam lemak omega-3 pada orang sehat terbukti menurunkan kemampuan monosit dalam memproduksi IL-1, IL-6, dan TNF. Kondisi yang sama juga ditemukan pada pasien penyakit autoimun dan kondisi inflamasi kronis. Pengaruh asam lemak omega-3 terhadap IL-1 dan TNF terjadi lewat penghambatan terhadap pembentukan radikal bebas pada sel neutrofil, proliferasi limfosit, dan penghambatan terhadap *platelet activating factor* (PAF). Sementara itu terhadap IL-6, asam lemak omega-3 menghambat sintesis seluruh jenis protein fase akut, termasuk *C-reactive protein* (CRP).²²

Taurin

Taurin (*2-aminoethane sulfonic acid*), asam amino β , secara struktural dibedakan dari asam amino lain oleh adanya gugus *sulfonic acid*, bukan gugus *carboxylic acid*. Taurin merupakan salah satu asam amino bebas yang terdapat di dalam jaringan dan tidak termasuk struktur protein atau yang dimetabolisme. Taurin diketahui sebagai asam amino esensial kondisional dalam konsentrasi tinggi di beberapa jaringan termasuk otak, jantung, hepar, neutrofil, retina, dan ginjal.



Gambar 2. Peningkatan sitokin pro-inflamasi pada pasien kanker, dan peran suplementasi AARC terhadap perbaikan kadar sitokin pro-inflamasi tersebut.²⁰



Aktivitas taurin diketahui sebagai antioksidan, konjugasi *xenobiotic*, osmoregulasi, *intracellular calcium flux regulation*, konjugasi asam empedu, neuromodulasi, stabilisasi membran sel, proliferasi sel, dan viabilitasnya. Konsentrasi plasma taurin turun bermakna setelah kemoterapi. Suplementasi taurin diduga mempunyai manfaat untuk pasien-pasien yang menjalani kemoterapi.²³

Suatu penelitian²⁴ menilai efek taurin oral pada kejadian demam selama kemoterapi pada pasien dewasa muda dengan *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL). Desain dan metodenya adalah acak, tersamar ganda dengan kontrol plasebo. Subjek 40 pasien ALL, dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok perlakuan mendapat taurin 2 gram per hari dan kelompok kontrol hanya diberi plasebo. Parameter yang dinilai menggunakan kuesioner adalah kualitas hidup dan efek samping meliputi episode demam. Hasilnya menunjukkan kelompok perlakuan mengalami peningkatan bermakna jumlah leukosit dibandingkan kontrol ($p < 0,05$). Selama penelitian terjadi 70 kali episode demam dan ditemukan lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan kontrol ($p < 0,05$).²⁴

Vitamin D

Vitamin D merupakan imunomodulator penting yang telah terbukti mempunyai efek anti-proliferatif, apoptosis yang potensial, dan menghambat angiogenesis. Sekitar 40-70% pasien kanker anak berisiko mengalami defisiensi vitamin D karena kurangnya asupan nutrisi, sedikit terpapar sinar matahari, dan bisa juga efek terapi kanker sendiri. Suatu penelitian *cross-sectional* menyebutkan bahwa pasien kanker anak lebih banyak mengalami hipovitaminosis D secara bermakna dibandingkan populasi anak normal ($p < 0,003$).²⁵

Zinc

Zinc merupakan kofaktor penting berbagai macam enzim, faktor transkripsi, dan pengaturan protein lainnya. Selain itu, zinc juga terlibat dalam *signaling* seluler dan penghambatan enzim. Disregulasi zinc, defisiensi, asupan berlebihan dan ketidakseimbangan pengaturan tranpor zinc dikaitkan dengan berbagai penyakit termasuk kanker. *Pool zinc* dipelihara oleh 2 tipe protein, yaitu *zinc-binding proteins*, yang bekerja sebagai *buffer* dan donor zinc intraseluler, serta transport zinc yang bertanggungjawab terhadap *fluxes zinc* kedalam/dari sel dan organel. Penurunan kadar zinc telah diidentifikasi pada pasien berbagai jenis kanker. Akan tetapi, kadar zinc yang berlebihan juga ditemukan pada jenis kanker jaringan. Pada pasien kanker anak ditemukan kadar zinc rendah, berdampak terhadap makin parahnya derajat anoreksia, gagal tumbuh, inflamasi, dan juga meningkatnya resistensi insulin.^{26, 27}

Prebiotik

Beberapa serat larut air diketahui dapat meningkatkan kesehatan *host* dengan menstimulasi pertumbuhan dan pemilihan *strain Bifidobacteria* dan microbiota asam laktat lain, selanjutnya meningkatkan produksi *short-chain fatty acids* (SCFA). Asam lemak ini sebagai energi untuk sel-sel usus dan sebagai konsekuensinya dapat digunakan sebagai kandidat terapi untuk trauma usus. Selain itu, beberapa serat seperti oligosakarida dan inulin, dapat menghambat pertumbuhan beberapa tipe tumor dan berpotensi mempunyai efek kemoterapi.

Data efek kemoterapi pada microbiota usus terbatas, dan bahkan sedikit diketahui tentang efek manfaat *Bifidobacteria* dan asam laktat pada pasien dengan kanker. Penelitian dilakukan untuk menilai efek *fructooligosaccharides* (FOS) yang dikenal sebagai prebiotik terhadap perkembangan

Bifidobacteria dan microbiota asam laktat pada pasien anak yang sedang kemoterapi. Desain dan metodenya prospektif, acak, tersamar ganda, dengan kontrol. Subjek sebanyak 67 pasien anak (usia 1-12 tahun) yang didiagnosis kanker stadium 1-3 dan sedang menjalani kemoterapi. Kedua kelompok mendapatkan formula enteral dengan volume 400 mL selama 30 hari, pada kelompok perlakuan ditambahkan FOS 2 g/L. Sampel feses diambil untuk menilai *Bifidobacteria*, *Lactobacillus*, dan microbiota lain. Marker biokimia nutrisi dan status hematologi serta antropometri juga dinilai. Hasilnya pada kelompok perlakuan pada hari ke-30 didapatkan jumlah *Lactobacillus* lebih tinggi dibandingkan kontrol ($p < 0,02$). Status nutrisi dan hematologik tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok.²⁸

SIMPULAN

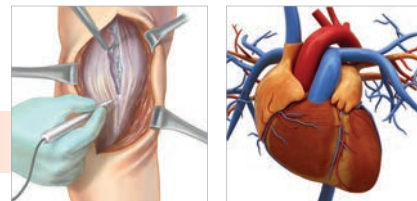
Berdasarkan Riskesdas 2013, prevalensi kanker pada bayi 0,3‰ dan meningkat pada umur ≥ 15 tahun, sedangkan prevalensi malnutrisinya tidak diketahui. Data lain menyebutkan bahwa prevalensi malnutrisi pada kanker anak 6-50%.

Tujuan nutrisi pada kanker anak adalah menurunkan morbiditas dan mortalitas, meningkatkan sistem imun, meningkatkan respons terapi, memaksimalkan tumbuh-kembang pada anak, meningkatkan kualitas hidup, dan mencegah malnutrisi berulang.

Tidak ada panduan khusus yang mengatur kebutuhan nutrisi pada pasien kanker anak. Asupan makanan mungkin membutuhkan tambahan suplemen vitamin dan mineral, serta keseimbangan cairan dan elektrolit harus dipantau untuk memastikan hidrasi yang adekuat. Nutrisi spesifik yang dapat bermanfaat manfaat antara lain AARC, omega-3, taurin, vitamin D, zinc, dan prebiotik atau probiotik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonymous. [Internet] 2016 [cited 2018 September 21]. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/data/16.pdf#019](https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/16.pdf#019)
2. Anonymous. Cancer that develop in children. [Internet] 2018 [cited 2018 September 21]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/types-of-childhood-cancers.html>.
3. WHO. Children and cancer. [Internet] 2006 [cited 2018 September 21]. Available from: <http://www.who.int/ceh/capacity/cancer.pdf>
4. Loeffen E, Brinksma A, Miedema K, de Bock G, Tissing W. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients—infections and mortality. *Support Care Cancer* 2015;23:143–50. DOI 10.1007/s00520-014-2350-9.
5. Barr RD. Nutritional status in children with cancer: Before, during and after therapy. *Indian J Cancer* 2015;52:173-5.
6. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, Kamps W, Roodbol P, Tissing W. Malnutrition in childhood cancer patients: A review on its prevalence and possible causes. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;83:249-75. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.12.003.



7. Riskeydas 2013. [Internet] 2007 [cited 2016 May 27]. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Riskeydas_%202013.pdf
8. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Nutrition Adv Nutr*. 2011;2:67–77. doi:10.3945/an.110.000141.
9. Pietsch JB, Ford C. Children with cancer: measurements of nutritional status at diagnosis. *Nutr Clin Pract*. 2000;15:185–8.
10. Skipworth RJ, Stewart GD, Dejong CH, Preston T, Fearon KC. Pathophysiology of cancer cachexia: Much more than host-tumour interaction? *Clin Nutr*. 2007;26:667–76.
11. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol Rev*. 2009;89:381–410.
12. Bechard LJ, Adiv OE, Jaksic T, Duggan C. Nutritional supportive care. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2006 .p. 1330–47.
13. Nieuwoudt CH. Nutrition and the child with cancer: Where do we stand and where do we need to go? *S Afr J Clin Nutr*. 2011;24(3):23–6.
14. Cherry L. Nutrition assessment of the pediatric oncology patient. *Oncology Nutrition Connection* 2011;19(2):4–12.
15. Choudry HA, Pan M, Karinch AM, Souba WW. Branched-chain amino acid-enriched nutritional support in surgical and cancer patients. *J Nutr*. 2006;136(1 Suppl):314–8. doi: 10.1093/jn/136.1.314S.
16. Shu X, Kang K, Zhong J, Ji S, Zhang Y, Hu H, et al. Meta-analysis of branched chain amino acid-enriched nutrition to improve hepatic function in patients undergoing hepatic operation. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2014;22:43–7.
17. Fernstrom JD. Branched-chain amino acids and brain function. *J Nutr*. 2005;135:1539–46.
18. Biodynamics Corporation. Measurements and calculation [Internet]. 2013 [cited 2018 September 21]. Available from: http://www.biodyncorp.com/product/450/body_model_450.html
19. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Effect of branched-chain amino acids on muscle atrophy in cancer cachexia. *Biochem J*. 2007;407(Pt 1):113–20.
20. Nicastro H, da Luz CR, Chaves DFS, Bechara LRG, Voltarelli VA, Rogero MM, et al. Does branched-chain amino acids supplementation modulate skeletal muscle remodeling through inflammation modulation? Possible mechanisms of action. *J Nutr Metab*. 2012. doi:10.1155/2012/136937.
21. Huerta-Yépez S, Tirado-Rodríguez AB, Hankinson O. Role of diets rich in omega-3 and omega-6 in the development of cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(6):446–56.
22. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids and cancer. *Indoor and Built Environment* 2003;12(6):405–12.
23. Huxtable RJ. Physiological actions of taurin. *Physiol Rev*. 1992;72(1):101–63.
24. I Mina, A Iraj, S Zohreh, E Ali, S Mohammadreza. Effect of taurin on febrile episodes in acute lymphoblastic leukemia. *Adv Pharm Bull*. 2015;5(1):103–8. DOI: 10.5681/apb.2015.014.
25. Helou M, Ning Y, Yang S, Irvine P, Bachmann LM, Godder K, et al. Vitamin D deficiency in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:212–7.
26. S Pontus, et al. Acute phase response (APR) cachexia and systemic zinc redistribution. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:43–128.
27. Hrabeta J, Eckschlager T, Stiborova M, Heger Z, Krizkova S, Adam V. Zinc and zinc-containing biomolecules in childhood brain tumors. *J Mol Med*. 2016. DOI 10.1007/s00109-016-1454-8
28. Zheng S, Steenhout P, Kuiran D, Qihong W, Weiping W, Hager C, et al. Nutritional support of pediatric patients with cancer consuming an enteral formula with fructooligosaccharides. *Nutr Res*. 2006;26:154–62.