

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA İNŞİRATUAR KAS EĞİTİMİNİN
SOLUNUM FONKSİYONLARI, FONKSİYONEL KAPASİTE, YORGUNLUK
VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

Onur KÖKSAL

Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semiramis ÖZYILMAZ

EYLÜL 2023

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA İNŞİRATUAR KAS EĞİTİMİNİN
SOLUNUM FONKSİYONLARI, FONKSİYONEL KAPASİTE, YORGUNLUK
VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

**Onur KÖKSAL
(175318002)**

**Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Kardiyopulmoner Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Doktora Programı**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semiramis ÖZYILMAZ

EYLÜL 2023

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 175318002 numaralı Doktora Öğrencisi Onur KÖKSAL, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA İNSPİRATUAR KAS EĞİTİMİNİN SOLUNUM FONKSİYONLARI, FONKSİYONEL KAPASİTE, YORGUNLUK VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Doç. Dr. Semiramis ÖZYILMAZ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Rengin DEMİR**
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa

DOÇ. Dr. Alis KOSTANOĞLU
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Gökşen Kuran ASLAN
İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa

Dr. Öğr. Üyesi Elif DURGUT
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi : 2023
Savunma Tarihi : 13 Eylül 2023



Sevgili Aileme,

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sırasında her zaman desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübesiyle tezimin planlanması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, en zor anlarımda beni cesaretlendiren çok değerli danışmanım Bezmialem Vakıf Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. Semiramis Özyılmaz'a,

Öğrencisi olmaktan büyük gurur duyduğum, doktora eğitimim boyunca desteklerini hiç esirgemeyen, bilgisi ve tecrübesiyle bize ışık olan, duayen hocam Sayın Prof. Dr. H. Nilgün Gürses'e,

Doktora eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgileri ve deneyimleriyle yol gösterici olan Sayın Prof. Dr. Rengin Demir'e ve Sayın Doç. Dr. Alis KOSTANOĞLU'na,

Doktora eğitimim boyunca yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Sn. Dr. Öğr. Üyesi Hikmet Uçgun'a, Sn. Arş. Gör. Ayşe Sena Manzak Dursun'a ve Sn. Öğr. Gör. Sefa Yıldırım'a,

Hayatımın her anında en büyük destekçilerim olan, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2023

Onur KÖKSAL
(Fizyoterapist)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Onur KÖKSAL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	ii
BEYAN	v
İÇİNDEKİLER	ivi
KISALTMALAR	viii
SEMBOLLER	viix
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
SUMMARY	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Çocukluk Çağı Kanseri	4
2.1.1 Lösemiler	4
2.1.2 Lenfomalar	4
2.1.3 Solid tümörler	4
2.2 Çocukluk Çağı Kanseri Hayatta Kalma	6
2.3 Çocukluk Çağı Kanseri Tedavisi	7
2.4 Çocukluk Çağı Kanseri Komplikasyonları	8
2.4.1 Büyüme ve gelişme	8
2.4.2 Gonadal toksisite ve ergenlik gelişimi	9
2.4.3 Kardiyovasküler etkiler	9
2.4.4 Pulmoner etkiler	10
2.4.5 Genitoüriner sistem etkileri	11
2.4.6 Tiroid bezi etkileri	11
2.4.7 Gastrointestinal etkiler	12
2.4.8 İkinci maligniteler	12
2.5 Çocukluk Çağı Kanseri ve Fiziksel Aktivite	12
2.6 İspiratuar Kas Eğitimi	14
2.7 Yorgunluk	15
2.7.1 Yorgunluğun patofizyolojisi	16
2.7.2 Yorgunluğa neden olabilecek faktörler	17
2.8 Yaşam Kalitesi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20

3.1 Katılımcılar	200
3.2 Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması.....	23
3.3 Değerlendirme Yöntemleri.....	23
3.3.1 Demografik form.....	23
3.3.2 Solunum fonksiyonları	23
3.3.3 Solunum kas kuvveti	24
3.3.4 Fonksiyonel kapasite	24
3.3.5 Yorgunluk	24
3.3.6 Yaşam kalitesi	25
3.4 Çalışma Grupları ve İspiratuar Kas Eğitimi.....	25
3.4.1 Eğitim grubu	25
3.4.2 Kontrol grubu	26
3.5 İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	29
4.1 Grupların Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması.....	29
4.2 Grup İçi Karşılaştırmalar	31
4.3 Grup Arası Karşılaştırmalar.....	35
5. TARTIŞMA	38
5.1. Solunum Fonksiyonları ve Solunum Kas Kuvveti.....	39
5.2 Fonksiyonel Kapasite	41
5.3 Yorgunluk	42
5.4 Yaşam Kalitesi	43
6. ÇALIŞMAMIZIN LİMİTASYONU	46
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	48
EKLER	60
ÖZGEÇMİŞ.....	70

KISALTMALAR

ALL	:Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	:Akut Miyeloid Lösemi
CDC	:Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin
FA	:Fiziksel Aktivite
FEF	:Zorlu Ekspiratuar Akım
FEV1	:Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. Saniye
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
ICCC	:Uluslararası Çocuk Kanseri Sınıflamasına
KYE	:Kısa Yorgunluk Envanteri
MEP	:En Düşük Ekspiratuar Basınç
MIP	:En Yüksek İnspiratuar Basınç
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
NHL	:Non-Hodgkin Lenfomalar
pPNET	:Periferik Primitif Nöroektodermal Tümör
SpO₂	:Oksijen Satürasyonu

SEMBOLLER

cm	: Santimetre
dk	: Dakika
H₂O	: Su
kg	: Kilogram
m	: Metre
n	: Olgu Sayısı
p	: Anlamlılık düzeyi
%	: Yüzde



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 Uluslararası çocuk kanserleri sınıflaması (ICCC)	3
Tablo 4.1 Eğitim ve kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması	29
Tablo 4.2 Eğitim ve kontrol gruplarının başlangıç solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.3 Eğitim ve kontrol gruplarının başlangıç solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite ölçümlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.4 Eğitim ve kontrol gruplarının pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerine ait başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.5 Eğitim ve kontrol grupların yorgunluk ölçümlerine ait başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.6 Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.7 Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.8 Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.9 Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.10 Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.11 Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.12 Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması	35
Tablo 4.13 Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.14 Eğitim ve Kontrol grupların inspiratuar kas eğitimi sonrası solunum fonksiyon testi ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.15 Eğitim ve kontrol grupların inspiratuar kas eğitimi sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.16. Eğitim ve kontrol gruplarının inspiratuar kas eğitimi sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.17. Eğitim ve kontrol gruplarının inspiratuar kas eğitimi sonrası yorgunluk ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması.....	37

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 3.1	: Akış Diyagramı	22
Şekil 3.2	: MİP Ölçümüne İlişkin Resimler	26
Şekil 3.3	: Solunum Kas Kuvveti Ölçümü.....	26
Şekil 3.4	: Solunum Fonksiyon Test Ölçümleri.....	27



PEDİATRİK KANSER HASTALARINDA İNSPIRATUAR KAS EĞİTİMİNİN SOLUNUM FONKSİYONLARI, FONKSİYONEL KAPASİTE, YORGUNLUK VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı pediatrik kanser hastalarında inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır. Memorial Şişli Hastanesi Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji bölümünde kanser tedavisi almış ve tedavisini tamamlamış dâhil edilme kriterlerine uyan eğitim grubuna 13 ve kontrol grubuna 14 olmak üzere toplam 27 hasta çalışmaya alınmıştır. Araştırmaya dâhil olan hastaların çalışmaya katılan hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, boy ve kilo durumları kayıt edilmiştir. Hastalarda inspiratuar kas eğitimi öncesi ve sonrası solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesine ilişkin değerlendirmeler yapılmıştır.

Araştırmada eğitim ve kontrol grubundaki hastaların solunum fonksiyon testinde yer alan FVC, % FVC, FEV₁, % FEV₁, FEV₁/FVC, PEF ve % PEF başlangıç ve eğitim sonrası değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Ayrıca araştırmada eğitim grubunda FVC (lt), % FVC, FEV₁ (lt) ile % FEV₁ değerlerinde eğitim sonrası ölçümünde artış gösterdiği ve ilk ölçümlere göre farklılık oluşturduğu sonucuna ulaşıldı. Kontrol grubunda FVC (lt), % FVC, FEV₁ (lt), % FEV₁ ile % PEF değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında artış gösterdiği bulunmuştur (p<0,05). Eğitim ve kontrol grubundaki hastaların solunum kas kuvveti testi sonrası elde edilen MİP ve MEP değerleri ile 6DYT sonrası hesaplanan SpO₂, kalp hızı ve yürüme mesafesi başlangıç ve son test değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında farklılık bulunmamıştır (p>0,05). MİP, MEP ile yürüme mesafesinde eğitim grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0,05). Kontrol grubunda MİP, MEP ile yürüme mesafesinde eğitim sonrası lehine istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (p<0,05). Eğitim grubundaki hastaların, inspiratuar kas eğitimi öncesi ve sonrası yorgunluk değerlerinin anlamlı olarak düşüş gösterdiği bulunmuştur. Gruplar arasında yapılan değerlendirmede pediatrik yaşam kalitesi testi sonrası elde

edilen fiziksel, duygusal, sosyal ve okula ait başlangıç değerlerinin farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır ($p>0,05$). Eğitim grubundaki hastaların fiziksel, duygusal, sosyal ve okula yaşam kalitesi düzeylerinin eğitim sonrası sonuçlarının eğitim öncesi sonuçlarına göre daha yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı. Benzer şekilde kontrol grubundaki hastaların fiziksel, duygusal ile okula ilişkin yaşam kalitesi düzeylerinde eğitim sonrası lehine istatistiksel olarak artış gösterdiği bulunmuştur($p<0.05$).

Anahtar Kelimeler: Pediatrik kanser, inspiratuar kas eğitimi, solunum fonksiyonu, kas kuvveti



THE EFFECT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING ON RESPIRATORY FUNCTIONS, FUNCTIONAL CAPACITY, FAILURE AND QUALITY OF LIFE IN PEDIATRIC CANCER PATIENT

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the effect of inspiratory muscle training on respiratory functions, functional capacity, fatigue and quality of life in pediatric cancer patients. A total of 27 patients, 13 in the training group and 14 in the control group, who received and completed cancer treatment in the Pediatric Oncology and Hematology department of Memorial Şişli Hospital and met the inclusion criteria, were included in the study. Age, gender, diagnosis, height and weight status of the patients participating in the study were recorded. Respiratory function, functional capacity, respiratory muscle strength, fatigue and quality of life were evaluated before and after inspiratory muscle training.

In the study, no significant difference was found when the baseline and post-training values of FVC, % FVC, FEV₁, %FEV₁, FEV₁/FVC, PEF and %PEF in the pulmonary function test of the patients in the training and control groups were compared ($p>0.05$). In addition, it was concluded that FVC(lt), % FVC, FEV₁, %FEV₁ and %PEF values increased between pre and post-treatment measurements ($p<0.05$). There was no difference between the groups in the comparison of the MIP and MEP values obtained after the respiratory muscle strength test and the SpO₂, heart rate and walking distance values calculated after 6 MWT between the baseline and post-training values of the patients in the training and control groups ($p>0.05$). A statistically significant increase was found in favor of the training group in MIP, MEP and walking distance ($p<0.05$). In the control group, there was a statistically significant increase in MIP, MEP and walking distance in favor of the post-training group ($p<0.05$). It was found that the training group decreased significantly before and after inspiratory muscle training. It was concluded that physical emotional, social and school baseline values obtained after the pediatric quality of life test did not differ between the groups ($p>0.05$) It was concluded that the post-training results of the physical, emotional, social and school

quality of life levels of the patients in the training group were higher than the pre-training results. Similarly, it was found that the physical, emotional and school related quality of life levels of the patients in the control group increased statistically in favor of post-training ($p<0.05$).

Keywords: Pediatric cancer, inspiratory muscle training, respiratory function, muscle strength



1. GİRİŞ

Çocukluk çağı kanseri, farklı oluşum paternleri, etiyojoloji, tedavisi olan, akut ve geç yan etki riski ile çok farklı hastalıklardan oluşan heterojen bir malignite grubudur [1,2]. Son 50 yılda teşhis, ilaç, tedavi kombinasyonları ve tekniklerdeki önemli ilerlemeler, çocukluk çağı kanserinden sağkalımı arttırmış ve ölüm oranlarının düşmesine yol açmıştır [3]. Çocukluk çağı kanserinin genel sağkalımı, 1960'larda %30 iken günümüzde %80'i aşmıştır [1]. Bununla birlikte, kanser çeşidinin malignite tipine, klinik başlangıç yaşına, anatomik bölgeye, hastalığın evresine (solid tümörde) ve somatik genetik lezyonlara bağlı olarak sağ kalım ile ilgili sonuçlar değişiklik göstermektedir [4,5].

Kemoterapi ile tedavi edilen tüm kanser türlerinde çeşitli yan etkiler görülmektedir. Genel fizyolojik ve psikolojik işlevsellik azaldığında, tedaviler yavaşlatılabilir. Kanser hastalarında uygulanan kemoterapinin yaygın yan etkileri arasında yorgunluk, mide bulantısı, vücut kütlesi kaybı, anemi ve depresyon sayılabilir [6].

Kanserli hastalar sıklıkla sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinden ve kansere bağlı yorgunluktan şikayetçidir. Başlangıçtaki yorgunluk ve solunum fonksiyonları gibi semptomlar, genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak kabul edilmiştir [7].

Kanser hastaları ayrıca pulmoner disfonksiyon da dâhil olmak üzere komplikasyon riskiyle karşı karşıyadır. Kemoterapiye bağlı veya radyoterapi ile ilişkili pulmoner toksisite, ilk aşamada tedaviden birkaç ay sonrasına kadar interstisyel akciğer hasarına neden olabilir ve geç aşamada en yaygın sorun, azalmış akciğer hacimleri ve kapasiteleri ile ilişkili olan akciğer fibrozisidir [8].

Solunum kası yorgunluğu üzerindeki etkileri en aza indirmek için alternatifler aramak amacıyla, sağlıklı bireylerde inspiratuar kas eğitiminin etkilerini değerlendirmek için araştırma yapılmıştır. İspiratuar kas eğitimi, inspiratuar kasların gücünü ve dayanıklılığını, fonksiyonel egzersiz kapasitesini, nefes darlığını ve yaşam kalitesini artırır. İspiratuar kas zayıflığı olan hastalarda genel egzersiz eğitim programına inspiratuar kas eğitimi eklenmesinin maksimum inspiratuar basıncı (MIP) iyileştirdiği ve egzersiz performansını artırma eğiliminde olduğu bulunmuştur [9].

Çalışmamızın amacı, pediatrik kanser hastalarında inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisi görmek ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. İspiratuar kas kuvveti eğitimi ile kanser tedavisi sonrası oluşacak komplikasyonların üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamız için belirlenen hipotezler aşağıda belirtilmiştir.

1. Hipotez: Pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas kuvvet eğitiminin solunum fonksiyonları üzerine etkileri bulunmaktadır.
2. Hipotez: Pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas kuvvet eğitiminin fonksiyonel kapasite üzerine etkileri bulunmaktadır.
3. Hipotez: Pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas kuvvet eğitiminin solunum kas kuvveti üzerine etkileri bulunmaktadır.
4. Hipotez: Pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas kuvvet eğitiminin yorgunluk üzerine etkileri bulunmaktadır.
5. Hipotez: Pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas kuvvet eğitiminin yaşam kalitesi üzerine etkileri bulunmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Dünya çapında 15 yaşın altındaki çocuklarda kanser nadir olarak görülmesine rağmen, çocuklar için önemli bir ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde kanserlerin yalnızca % 0,5'i 15 yaş altı çocuklarda görülmekteyken, toplam kanser insidansının 15 yaş altında milyonda 70-160 arasında olduğu belirlenmiştir, 0-14 yaş arası çocuklarda tahmin edilen 400.000 yeni kanser vakasının küresel insidansının %80'den fazlası gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde ise dördüncü sırada ölüm nedenidir [10-12].

Çocukluk çağı kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grup altında incelenmektedir [13] (Tablo 2.1.). Ülkemizde en çok lösemi ve lenfomalar, ardından santral sinir sistemi tümörleri tanıları görülmektedir (Kutluk ve Yeşilipek, 2021).

Tablo 2.1 : Uluslararası çocuk kanserleri sınıflaması (ICCC) [15].

-
1. Lösemiler ve myeloproliferatif hastalıklar
 2. Lenfomalar ve retikuloendotelial neoplaziler
 3. Beyin ve spinal kord tümörleri
 4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
 5. Retinoblastom
 6. Böbrek tümörleri
 7. Karaciğer tümörleri
 8. Kemik tümörleri
 9. Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları
 10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonadal neoplaziler
 11. Diğer malign epitelial neoplaziler ve malign melanom
 12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler
-

2.1 Çocukluk Çağı Kanserleri

2.1.1 Lösemiler

Lösemi, bebeklik ve çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır ve tüm çocukluk çağındaki kanserlerin %31'ini oluşturur. Kemik ağrısı yaygın bir belirtidir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) en yaygın türüdür. Akut miyeloid lösemi (AML) %10-15 görülme oranıyla, çocuklukta en yaygın görülen ikinci lösemi türüdür [15].

2.1.2 Lenfomalar

Lenfomalar tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve iki ana gruba ayrılabilir. Non-Hodgkin lenfomalar (NHL), lenfomaların %60'ını oluşturur. Çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde meydana gelen kanserlerin önemli bir kısmından sorumludur. Hodgkin lenfoma ise lenfomaların %40'ını oluşturur, semptomları ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, yorgunluk ve anoreksiya olarak da ortaya çıkabilir [16].

2.1.3 Solid tümörler

Solid tümörler çocuklarda tüm malign hastalıkların yaklaşık %45'ini oluşturur [15]. En çok benzedikleri matür dokuya göre histojenik temelde sınıflandırılan heterojen bir gruptur. Derecelere göre alt tiplerin çeşitliliği göz önüne alındığında, oldukça farklı biyoloji, demografi ve klinik davranış çeşidi vardır. Solid tümörlerin çoğu, son yıllarda tedavide küçük ilerlemelerle birlikte, 5 yıllık sağkalım %60-70 oranına ulaşmıştır [17].

Çocuklarda görülen en sık solid tümörler şunlardır:

- Beyin tümörleri: Beyin ve spinal kord-merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri en yaygın solid tümörlerdir, medulloblastom en sık görülen malign MSS tümörü çeşididir [18]. Prognoz, hastanın yaşı, tanı anındaki hastalığın özelliği ve tümörün yeri ile yakından ilişkilidir [15].
- Nöroblastom: Tüm çocukluk kanserlerinin %8'ini oluşturur. Adrenal medullada ve sempatik sinir sistemindeki herhangi bir sinir ucu dokusunda oluşur; böylelikle adrenal bezlerde sık görülmekle birlikte omurilik boyunca boyun, göğüs, karın veya pelviste de görülebilir. Çoğu çocukta karında kitle, iştahsızlık, letarji ve kemik ağrısı ile kendini gösterir. Tümörün kütlesi genellikle büyük ve kompleks olabilir [16].

- Wilms tümörü: Doğuştan malign bir böbrek tümörü olup, her iki tarafta da (bilateral) görülebilir. Çoğunda karında büyük bir kitle ile tanımlanır. Diğer belirtiler ise düşük ağırlık kazanımı ve iştah kaybı, idrarda kan görülmesi ve yüksek tansiyondur [18].
- Rabdomiyosarkom: Kas veya fibröz dokudan gelişir, çocuklarda yumuşak doku sarkomunun en yaygın türüdür. Embriyonal (%80) ve alveolar (%20) olmak üzere iki alt grubu vardır. Rabdomiyosarkom, vücudun çeşitli bölgelerinde olmakla birlikte, daha çok baş ve boyun bölgesinde görülür. Ayrıca genitoüriner sistemde, uzuvlarda, göğüs ve karın duvarında da görülebilir [15].
- Ewing sarkomu tümör ailesi ve periferik primitif nöroektodermal tümör (pPNET): Ewing sarkomu, bir tür kemik tümörüdür. Her tür kemik etkilenebilir ancak pelvis, femur veya kaval kemiğinde daha sık görülür. Ergenlik döneminde ortaya çıkar, ancak daha küçük çocuklarda da görülebilir. Bölgesel inatçı kemik ağrısı karakteristik bir bulgudur ve süreci kütlelerin saptanmasına doğru götürür. Nöroepitelyal hücreler kökenli olan pPNET ise, Ewing sarkomuna benzeyen bir yumuşak doku sarkomudur [19].
- Osteosarkom: Büyük çocuklarda ve ergenlerde, özellikle de erkeklerde daha sık görülen ileri dereceli bir kemik tümörüdür, erken çocukluk döneminde nadiren görülür. Genellikle, yeni kemik dokusunun oluştuğu kemiklerin uç noktalarında ağırlıklı olarak kol ve bacaklarda, özellikle diz çevresindeki kemiklerde ortaya çıkar. Etkilenen kemik çevresindeki ağrı ve şişlikler en sık görülen bulgulardır [15,19].
- Retinoblastom: Çocukluk çağındaki kanserlerde en yaygın görülen malign göz tümörüdür, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Tüm bilateral olguların, RB1 geninin olguların %40'ında görüldüğü için kalıtsal olduğu düşünülmektedir [15].
- Germ hücreli tümörler: Normalde sperm veya yumurta üretmeye yönelik insan embriyosunun ilkel germ hücrelerinden gelişen neoplazmlardır. Yaklaşık olarak %10'u malign özelliğindedir, çocukluk çağı kanserlerinin ise yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır [20]. İyi huylu türü çoğunlukla teratomlardır. Malign türleri arasında disgerminom, yolk sac tümörleri, embriyonal karsinom, poliembriyom ve gestasyonel olmayan koryokarsinom bulunur [16].
- Hepatoblastom: Karaciğerdeki hepatoblastlardan kaynaklanan, abdominal kitle görülen, malign tümörlerdir. Genellikle 3 yaş öncesi dönemde daha sık görülürler, çocukluk çağı kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır. Çocuklarda ayrıca ağırlık kaybı ve anemi de

görülebilmektedir. Kemoterapi ve cerrahi tedaviyle 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir [16,21].

2.2 Çocukluk Çağı Kanserinde Hayatta Kalma

Çocukluk çağı kanserinin en yaygın türü olan çocukluk çağı lösemisi, 1960'tan önce ölümcül ve çoğunlukla tedavisi olmayan bir hastalık olarak [22]. Bazı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinin (ALL) 5 yıllık popülasyona dayalı sağkalımı %90'ı aşmaktadır [4,5]. Tüm çocukluk kanserleri için, Avrupa'da 5 yıllık sağkalım 1978-1982'de %54'ten 1993-1997'de %75'e ve 2005-2007'de %80'e yaklaşmıştır [1]. ABD'de 5 yıllık göreceli sağkalım 1975-1977'de %58'den 2009-2015'te %85,3'e yükselmiştir.

2015'te Doğu Afrika'da tüm çocukluk çağı kanserleri için 5 yıllık sağkalımın yalnızca %8,1 olduğunu tahmin edilmiştir (%95 belirsizlik aralığı %4,4-13,7) [23]. Ayrıca, 2017'de çocukluk kanserlerinin (0-19 yaş) küresel olarak kaybedilen 11 milyon yıldan fazla sorumlu olduğu ve ezici bir çoğunluğun (%61) düşük ve düşük-orta gelirli ortamlarda gözlemlendiği tahmin edilmektedir [24]. Ülkenin zenginliği ve sağlık harcamalarından bağımsız olarak, hayatta kalma, çocukluk kanseri türüne göre büyük ölçüde değişmektedir. Son zamanlardaki sağkalım iyileştirmelerinin akut miyeloid lösemi (AML) için birçok ülkede ALL'den daha büyük olduğunu gösteren kanıtlara rağmen, ALL'den sağkalım Avrupa'da [1], ABD'de [25], Japonya'da, Avustralya'da [26] ve küresel olarak [23] AML'den daha yüksektir [27]. Bazı yüksek gelirli ülkelerde AML için beş yıllık sağkalım %70'i aşmakta, Burkitt ve Hodgkin lenfoma, retinoblastoma ve nefroblastom için %90'ı aşmaktadır. Fakat hepatik ve merkezi sinir sistemi (CNS) tümör türleri için hala %60'ın altında olduğu belirtilmektedir [5,23,25]. Çocukluk kanseri türleri için dünyanın bölgeleri arasında büyük sağkalım eşitsizlikleri de gözlemlenmektedir [1,3].

Çocukluk çağı kanserleri için önemli prognostik faktörler, cinsiyet ve tanı yaşının yanı sıra hastalığın alt tipi, yeri, histolojisi, derecesi, evresi ve diğer klinik faktörleri bulunmaktadır [28,31]. Bebekler (<1 yaş) ve daha büyük çocuklar (>10 yaş) tüm kanserler için en kötü prognoza sahiptir [28,32]. Bebeklerin daha büyük çocuklara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bazı embriyonal tümörler bulunmaktadır [33,34]. Yalnızca klinik faktörlerin değil, aynı zamanda düşük sosyoekonomik durumu gösteren faktörlerin de, sosyoekonomik geçmişe bakılmaksızın sağlık hizmetlerine çoğunlukla eşit erişimin olduğu varsayılan Avrupa ülkelerinde bile daha kötü hayatta kalma ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Çocuklar için kanser sağkalımının, ırk veya etnik kökene göre değiştiği de bildirilmiştir [35-37].

2.3 Çocukluk Çağı Kanser Tedavisi

Kemoterapi, 1950'lerde çocukluk çağı lösemisi için bir tedavi biçimi olarak ortaya çıkmıştır. Kemoterapi tedavisine rağmen hastalıktan ölüm oranlarında azalma görülmemiştir [38]. 1960'lardan bu yana, pediatrik onkologlar büyük multidisipliner çalışma grupları oluşturmuşlardır. Klinik deneyler sonucunda kemoterapi ile lösemi tedavisinin başarısının lösemi hücre alt tipleri ve morfolojik alt gruplara göre değişiklik gösterdiği belirtilmiştir [39]. Lösemi tedavisinin başarısı, alt gruplama, hedefe yönelik tedavi ve risk sınıflandırması için teşhisteki gelişmelere paralel olmuştur. Ölçülebilir rezidüel hastalık tarafından değerlendirilen tedaviye verilen *in vivo* yanıt, lösemide en önemli prognostik faktör olarak ortaya çıkmıştır. Çoğu klinik çalışmada tedavi sınıflandırması için kullanılmaktadır [40]. Tümörlerin genetik tabanlı karakterizasyonu, sınıflandırmada önemli değişikliklere yol açmıştır; Daha önce homojen bir malignite olarak karakterize edilen, ancak şu anda genetik değişiklikler, başlangıç yaşı ve prognozdeki farklılıklar temelinde dört ana gruba ayrılan medulloblastomda alt gruba özel tedavi de vurgulamaktadır [41].

Zor tümörlerin tedavisi, düşük hayatta kalma olasılıkları olan tek başına cerrahi bir yaklaşım olmaktan, radyasyonun eklenmesine ve daha sonra bunun yerine esas olarak kemoterapiye dayalı çok modaliteli bir tedaviye geçerek hayatta kalmada önemli gelişmelerle sonuçlanmıştır. Işınlamanın geç etkileri belirgin hale geldikçe, ışınlama alan hasta sayısı başarılı bir şekilde azaltılmıştır [42]. Bununla birlikte, ışınlamanın Kuzey Amerika'da Avrupa'dan daha sık kullanılmasıyla bölgesel farklılıklar mevcuttur [43]. Daha da önemlisi, radyasyon tedavisinin verilmesine yönelik konformal radyasyon, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve proton tedavisi dâhil olmak üzere daha yeni yaklaşımlar, radyasyonun olumsuz uzun vadeli etkilerini azaltmak amacıyla ortaya konulmuştur [44]. 1970'lerde lösemili çocukların çoğuna CNS ışınlanması verilmiştir. Ancak yavaş yavaş yerini kemoterapi almıştır [45,46].

Bazı maligniteler için modern tedavi çok yoğundur ve sağkalım giderek iyileşirken tedaviye bağlı ölüm riski de artar. Etkinlik ve toksisite arasında hassas bir denge vardır. Birçok hastalıkta tedavi yoğunluğunun üst sınırına ulaşıldığı düşünülmektedir. Mevcut birçok protokolün amacı, tedavi yoğunluğunun azaltılabileceği hastaları ve dolayısıyla sağkalımı tehlikeye atmadan tedavinin fiziksel yükünü belirlemektir. Bu nedenle, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde

hâlihazırda elde edilmiş olan büyük gelişmelerin üzerine inşa etmeye devam etmek için uluslararası düzeyde iş birliğinin gerekli olduğu açıktır [47].

Sitostatik ilaçların farmakokinetiğinde bireyler arasında büyük farklılıklar vardır. Yapısal risk faktörü olarak 6-merkaptopürin tedavisi sırasında TPMT durumu, antrasikline bağlı kardiyotoksisite veya aminoglikozite maruz kaldığında yüksek sağırlık riskine yol açan mitokondriyal mutasyonlar şeklinde spesifik toksisiteler bilinmektedir [48]. Kanseri ilaçlarının akut ve/veya uzun vadeli toksisitelerine duyarlılığı artıran tek nükleotid polimorfizmi varyantları ile ilgili daha ileri çalışmalar, çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi için kişiselleştirilmiş hassas ilaç yaklaşımlarına yol açabilir [49].

Kaynak bakımından gelişmemiş ülkelerdeki hastaların önemli ve ölçülemeyen bir oranının tanı ve tedaviye sınırlı erişim nedeniyle herhangi bir tedavi ulaşımı sağlanamamaktadır [50]. Tedaviye başlanırsa, kan desteğinin yanı sıra enfeksiyonların ve beslenme sorunlarının yönetimi düşük gelirli ülkelerin çoğunda bir engel olabilir. Erken ölüm oranının düşük gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre son derece yüksek olduğu bildirilmiştir [51].

2.4 Çocukluk Çağı Kanseri Komplikasyonları

Çocukluk çağı kanser tedavisinin etkileri kanser tedavisiyle ilgili olan ve tedavinin sonunda olmayan veya subklinik olan ancak daha sonra ortaya çıkan toksisiteler olarak tanımlanmaktadır. Başlangıçta etkilenen organların işlevini sürdüren telafi edici mekanizmalar, büyüme, gelişme ve yaşlanma ile ilgili olumsuz etkiler ortaya çıkarabilmektedir. Aşağıda başlıklar halinde çocukluk çağı kanser tedavisinin etkileri ile ilgili bilgiler verilmiştir.

2.4.1 Büyüme ve gelişme

Büyüme ve gelişme üzerindeki etkiler, söz konusu organın doza ve gelişim sürecine bağlıdır. Malignite tedavisi için terapi, fiziksel büyüme, nörobilişsel büyüme, kas-iskelet büyümesi (hipoplazi) ve nihayetinde ergenlik gelişimi açısından gelişmeye müdahale edebilir. Aktif kanseri olan ve yoğun tedavi gören çocuklarda hipermetabolik durumlar, kronik hastalığın etkileri ve yetersiz beslenme nedeniyle büyüme genellikle bozulur. Terapinin tamamlanmasından sonra, birçok çocukta bir büyüme atağı ve büyümenin normalleşmesi görülür, ancak spesifik terapiler buna müdahale edebilir [52].

2.4.2 Gonadal toksisite ve ergenlik gelişimi

Çocukluk döneminde maruz kalınan tedaviye bağlı gonadal hasarın derecesini klinik olarak değerlendirmek zordur. İleriye dönük rehberlik, bildirilen deneyime dayalı olarak verilebilir. İlk pubertal gelişim, adrenal kortikoid hormonların bir sonucu olarak ciddi gonadal yaralanmalarda bile ilerleyebileceğinden, ergenlik boyunca yakından takip hayati önem taşır. Değerlendirmedeki uzun gecikmelerin ciddi sosyal sonuçları olabilir. Alkile edici ajanların kısırlılığa neden olduğu bilinmektedir. Antimetabolitler, vinka alkaloidleri, antrasiklinler, bleomisin veya platin türevlerinden sonra çok az gonadal toksisite kaydedilmiştir. Sertoli hücreleri, radyasyona ve alkilleyici ajanlara karşı Leydig hücrelerinden daha duyarlıdır [53]. Yüksek doz kemoterapi alan hastalarda pubertal gelişimin yanı sıra testosteron seviyeleri de değerlendirilmelidir. Geç ergenlik döneminde, erkekleşmeyi normalleştirmek için testosteron eksikliği tedavi edilmelidir. Her ne kadar yumurtalık gonadotoksik ajanlara testislerden daha az duyarlı olsalar da, etkilenen bir kız çocuğu ergenlik gecikmesi ve amenore yaşayabilir [53]. Estradiol eksikliğini tedavi etmenin bir başka nedeni de osteoporozun ve erken koroner arter hastalığının önlenmesidir. Daha yüksek dozlarda kranial radyasyon, LH/FSH üretimi ve sekresyonunda bozulma ile sekonder gonadal yetmezliğe de neden olabilir. Hipotalamik-hipofiz eksen radyasyonu ve ayrıca alkilleyici ajanlar (örneğin, BCNU, CCNU) alan beyin tümörü hastalarında, doğrudan gonadal etkiler ve ikincil gonadal yetmezlik görülmektedir [54,55].

2.4.3 Kardiyovasküler etkiler

Antrasiklinler çocukluk çağı kanserlerinin çoğunun tedavisinde önemlidir. Ne yazık ki, kardiyak hasar en çok antrasiklinlerle tedaviden sonra, siklofosfamid ve radyasyon tedavisinin ek etkileri ile belirgindir. Antrasiklinler miyokardiyal hücre ölümüne neden olarak miyosit sayısında azalmaya neden olurlar. Rezidüel miyositler telafi edici bir şekilde hipertrofiye uğrarlar [56]. Kemoterapinin tamamlanmasından kısa bir süre sonra veya sırasında kardiyak hasar ilerleyebilir, stabilize olabilir veya ilk yıldan sonra iyileşebilir [59]. Kemoterapiyi tamamladıktan sonraki 6 ay içinde kardiyak fonksiyonu azalan hastalar, geç kalp yetmezliği gelişimi açısından yüksek risk altındadır [57].

Miyokardiyal hasar, 45 mg/ m²'lik kümülatif bir dozdan sonra bile hassas tarama testleriyle saptanabilir [58]. Ne yazık ki, bu testler rutin olarak mevcut değildir. Telafi edici değişikliklerden kaynaklanan kardiyak fonksiyondaki ilk iyileşme, yaşamdaki daha sonraki

stresörlerle azalabilir. Örneğin, alkol gibi miyokardiyal depresanlar veya egzersizin neden olduğu artan art yük, büyüme atakları veya gebelik geç kalp yetmezliğine neden olabilir. İzometrik egzersiz, özellikle boyun veya manto radyoterapisinden sonra geç kalp yetmezliği riskini artırabilir [59]. Bu hastaların yaşamları boyunca kendini gösterecek bir yaralanma sürekliliği olduğunu öne süren kanıtlar vardır [58]. Birçok pediatrik kardiyolog, hastalara aşırı alkol alımından ve ağırlık kaldırma gibi izometrik egzersizlerden kaçınmalarını tavsiye edebilir. Daha yüksek dozlarda antrasiklin almış olanların en yakın izleme ve danışmanlığa ihtiyacı bulunmaktadır.

Kalp kapak hasarı, perikardiyal kalınlaşma ve iskemik kalp hastalığı dâhil olmak üzere radyasyonun ciddi kardiyak etkileri not edilebilir [60]. Hodgkin hastalığına yönelik radyoterapiden yıllar sonra hastalarda hem anjina hem de miyokard enfarktüsü riskinde artış vardır [61]. Hodgkin hastalığında kardiyak ölüm için rölatif risk 3.1 olarak belirtilmiştir [62]. Bu risk >30 Gy manto ışınlanması alanlarda kaydedildi ve 20 yaşından önce tedavi edilenler için en yüksek düzeyde belirtilmiştir [61]. Radyasyonun etkilerini azaltmak için anterior ağırlıklı portların kullanımı, toplam tümör ve günlük fraksiyon dozunun azaltılması ve kardiyak koruma, kullanılan tekniklerden bazılarıdır [62].

2.4.4 Pulmoner etkiler

Kemoterapinin akciğerler üzerindeki etkileri ölümcül olabilir veya kademeli olarak düzelebilir. Ancak solunum fonksiyon testleri normale dönmeyebilir ve yavaş klinik düşüş olabilir. Uzun vadeli sonuç, akut yaralanmanın ciddiyetine ve dekompanasyon olasılığına bağlıdır. Beyin tümörleri için nitrozoüre ve radyoterapi ile tedavi edilen çocukların %35'inin pulmoner fibrozdan öldüğü, %12'sinin 3 yıl içinde ve %24'ünün 7-12 yıllık semptomsuz bir dönemden sonra öldüğü bildirilmektedir [63]. Bu nedenle, çocuklarda nitrozoüre için önerilen doz sınırı 1500'den 750 mg/ m²'ye düşürülmüştür, ancak bu düşük dozun geç etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir [64]. Siklofosfamid gibi bazı kemoterapi ilaçları ağızdan kullanıldıklarında göğüs duvarı büyümesini engelleyerek kısıtlayıcı akciğer hastalığına neden olabilir. Bu etki, tedavinin tamamlanmasından 7 yıl sonra bile ortaya çıkabilir [66]. Modern intravenöz siklofosfamid rejimlerinden sonra bildirilmemiştir. Bleomisin ile tedavi edilen hastalar, retikülo-nodüler patern ile karakterize interstisyel pnömonit nedeniyle pulmoner yetmezlik yaşayabilir [65]. Tedavinin tamamlanmasından sonra bile belirgin dekompanasyon riski en az 1 yıl devam eder. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Hodgkin hastalığı hastalarının %22'sinde, tedavinin sonunda normal solunum fonksiyon testleri ile 1-7 yıllık takipte

anormallikler geliştiğini kaydetmiştir [66]. Uzun süreli takipte pulmoner disfonksiyon genellikle subklinikdir. Bilinçaltında egzersizden kaçınma, nadiren terapiye atfedilir veya hastanın kendisi tarafından fark edilir. Akciğer radyasyonu ve BCNU, CCNU ve bleomisin gibi sitotoksik ajanlarla tedavi edilen hastalar, her 5-8 yılda bir solunum fonksiyon testinden geçmelidir [63]. Bu tür hastalar, özellikle sigara olmak üzere pulmoner toksinlere maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.

2.4.5 Genitoüriner sistem etkileri

Radyasyon tedavisinden sonra, özellikle 20 Gy'den yüksek dozlarda en sık görülen böbrek problemleri, renal arter stenozu ile ilişkili tübüler hasar ve hipertansiyondur. Çocuklar daha düşük dozlarda bu komplikasyonlara duyarlı olabilir. Ek olarak, kemoterapi bu etkileri alevlendirebilir [67]. Tek başına kemoterapi, özellikle platin bileşikleri, glomerüler ve tübüler hasar açısından kötü bir üne sahiptir [68]. Glomerüler hasar zamanla iyileşirken, tübüler yaralanma devam eder. Nitrosoüre glomerüler fonksiyonu etkileyebilir. İfosfamid glikozüri, fosfatüri ve aminoasidüri ile renal Fanconi sendromuna neden olur [68]. Hipofosfatemi yavaş büyüme ve kemik hastalığına neden olabilir. Glomerüler filtrasyon da ifosfamidden etkilenebilir. Çocuklarda, bu yaralanmalardan herhangi biri ile büyüme ile böbrek dekompanseasyonu riski vardır. Mesane, yan ürünü akrolein olan siklofosfamid ve ifosfamid gibi sitotoksik ajanlara duyarlıdır. Akrolein kanamalı sistit, fibrozis, mesane hacminde azalma ve nadiren mesane kanseri ile sonuçlanabilir [67,68]. Bu ajanlardan birini alan hastalar, hematüri not edilirse daha ileri değerlendirme ile yıllık idrar tahlili yaptırmalıdır. Radyasyon, doza ve maruz kalınan alana bağlı olarak mesane fibrozunu indükleyerek kontraktiliteyi azaltabilir ve hacmi azaltabilir [67].

2.4.6 Tiroid bezi etkileri

Boyun ve göğse radyoterapi sonrası tiroid hasarı sık görülür. Hodgkin hastalığı için tedavi edilen ve tiroide ışın uygulanan hastalarda 26 yılda %47 aşikâr veya kompanse hipotiroidizm riski vardı [69]. Tiroid uyarıcı hormondaki (TSH) telafi edici artış başlangıçta ötiroid klinik durumunu korusa da, tiroid fonksiyonunun daha fazla bozulması sıklıkla klinik semptomatoloji ile sonuçlanır. Tiroid hormonu ile tedavi, kompanse hipotiroidizmin kalıcı kanıtı ile önerilir. Işınlanmış tiroid dokusunun varlığında kronik olarak yükselmiş TSH seviyeleri, tümör gelişimini artırabilir [70]. Benign nodüller, Graves hastalığı, tiroid kanseri ve Hashimoto tiroiditi, beze radyasyondan sonra görülen diğer bozukluklardan bazılarıdır [69].

2.4.7 Gastrointestinal etkiler

Bu sisteme uzun vadeli etkileri açıklayan çok fazla literatür yoktur. Bunun nedeni, geç etkilerin uzun gecikme süresi veya yetersiz tespit edilmesi olabilir. Birçok kemoterapötik ajanın yanı sıra radyoterapi de karaciğere zarar verebilir; bu nedenle, zararı spesifik tedaviye atfetmek zor olabilir. Transfüzyonlar viral hepatit riskini artırır. Hepatit C, hayatta kalanların artan sayısında tanımlanmıştır [68]. Radyoterapi sonrası barsakta fibrozis ve adezyonların olduğu bilinmektedir.

2.4.8 İkinci maligniteler

Hayatta kalanların yaklaşık %4'ü birincil kanserin teşhisinden sonraki 25 yıl içinde ikincil bir malignite geliştirir [68]. Bu, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında hayatta kalanlar arasında altı kat fazla bir risktir ve orijinal çocukluk kanseri için tedavilerin yanı sıra genetik yatkınlık için kanserojen etkilerine katkıda bulunur. Çoğunlukla osteosarkomlar olmak üzere kemik kanserleri, retinoblastoma dışındaki tüm çocukluk çağı kanseri türlerinden sonra görülen en yaygın katı ikinci kanserlerdir [71]. Örneğin, çocukluk kanserlerinden sonra sekonder kanserlere katkıda bulunan p53 geninin yapısal mutasyonlarını içerecek olan muhtemelen bazı genetik yatkınlık unsurları vardır. İkinci primer lösemi, çocukluk çağı kanserinden sağ kurtulanların yaklaşık %0.2'sine orijinal kanserin teşhisinden sonraki 6 yıl içinde teşhis edilir; bu, beklenen lösemi sayısının yaklaşık sekiz katıdır [71].

2.5 Çocukluk Çağı Kanseri ve Fiziksel Aktivite

Çocukluk çağı kanserleri için genel sağkalım oranları, yeni ve gelişmiş tedavi protokolleri sayesinde son yıllarda önemli ölçüde iyileşmiştir [72,73]. Örneğin ABD'de, tüm pediatrik kanserler için toplam 5 yıllık sağkalım oranı 1970'lerin ortalarında yaklaşık %58'den 2017'de %83,9'a yükselmiştir [74,75]. Kanser remisyonu artarken pediatrik kanserden kurtulanlar, tümü zararlı yan etkilere sahip olabilen kemoterapi, cerrahi ve/veya radyasyon gibi tedavilerin zorluklarıyla birlikte kanser sekelleriyle baş etmek zorunda kalmaktadır.

Bu tür olumsuz etkilere örnek olarak aşırı stres, depresyon, anksiyete, ağrı, yorgunluk, tekrarlamaya korkusu ve bağışıklık sistemi bozukluğu sayılabilir ve bunların çoğu bilişsel ve fiziksel işleyişi olumsuz etkileyebilir [76,77]. Kanser teşhisi öyküsü olmayan sağlıklı akranlarıyla karşılaştırıldığında (kansere olmayan kontroller olarak anılır), pediatrik kanserden kurtulanlar ayrıca obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi diğer hastalıklar sağlık durumları için daha büyük risk altındadır [76]. 2011'de ABD'de kanserden sağ kurtulan tahmini

338.501 pediatrik kişinin (5-19 yaş arası) %66'sı, sırasıyla %12 ve %35 olarak tahmin edilen ağrı ve nörobilişsel işlev bozukluğu için spesifik morbiditeler ile başka kronik hastalıklar yaşamışlardır [77]. Daha da önemlisi, tedavi protokollerinin neden olduğu metabolik fonksiyondaki bir değişiklik nedeniyle kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilen akut lenfoblastik lösemi ve beyin tümörlerinden kurtulan pediatrik kanser hastalarında metabolik sendrom gelişme olasılığı daha yüksektir [78,79].

Düzenli fiziksel aktivite (FA), sağlıklı beslenme ve aşırı alkol ve herhangi bir tütün kullanımından kaçınma gibi yaşam boyu sağlığı iyileştiren davranışlarda bulunmak, kanserden kurtulanların sağlığı ve esenliği için çok önemlidir. Özellikle FA için, çoğu pediatrik kanser mağduru, tipik olarak, kanser olmayan akranlarına kıyasla Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin (CDC) haftalık tavsiyelerini karşılamamaktadır [80].

Genel olarak, pediatrik kanserden kurtulanlar, düşük düzeyde FA düzeyleri bulunmaktadır. Egzersize minimum ilgi, ağrı, fonksiyonel durum ve egzersizin önemi hakkındaki inançlar, FA katılımı hakkındaki kararlarını etkilemektedir [81,82]. Bununla birlikte, kanser tedavisini tamamlamış ve tam remisyonda olan pediatrik kanser hastalarında FA ve zindelik seviyelerine ilişkin mevcut gözlemsel çalışmaların kapsamlı bir meta-analizi henüz yapılmamıştır. Pediatrik kanserden kurtulanlarda FA ve zindeliğin önceki meta analizleri, FA müdahalelerine veya müdahale programlarının değerlendirilmesine ilave olarak pediatrik kanserden kurtulanlarda FA için altta yatan teorik faktörlere odaklanmıştır [83,84].

Pediatrik kanserden kurtulanlar da hem FA hem de zindelik düzeylerinin, kanser olmayan kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi. Pediatrik kanserden kurtulanların potansiyel fiziksel kısıtlamaları veya tıbbi komorbiditeleri, düşük FA ve zindelik seviyeleriyle ilişkilidir. Önemli toksisiteler yaşayan veya amputasyon veya rezeksiyonlar dâhil olmak üzere büyük ameliyatlar gerektiren pediatrik kanser hastaları, FA'ya katılımı bozulmuş olabilir. Fiziksel bozulma veya organ işlev bozukluğu kanserin türü, verilen kemoterapi ajanları ve radyasyon veya cerrahi rezeksiyonun dâhil edilmesiyle ilişkilidir. Örneğin, göğüs radyasyonu veya belirli kemoterapi (yani, bleomisin veya alkile edici ajanlar) alan pediatrik kanser mağdurları, günlük yaşam aktivitelerini veya kardiyovasküler egzersizi tolere etme yeteneğini etkileyebilecek daha yüksek oranlarda pulmoner toksisite yaşarlar [85]. Ayrıca, pediatrik hastalarda kanser tedavisine bağlı organ toksisitelerinin fiziksel performans ve işlevsellik üzerindeki etkilerinin gözden geçirilmesi, küçük çocuklarda kraniyal radyasyon ile obezite, düşük kemik mineral yoğunluğu ve nöro-motor bozukluklar arasında bir ilişki bulmuştur [86].

Benzer şekilde, antrasiklinler veya göğüs radyasyonu alan pediatrik kanser hastalarında, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu ve hızlandırılmış aterosklerozdan, konjestif kalp yetmezliğine kadar uzanan bir dizi kardiyak komplikasyon riski artmıştır [87-89]. Önceki bir çalışma, tedavi sırasında 18 yaşından küçük hastalarda ≥ 300 mg/m²'lik daha yüksek kümülatif dozların, klinik olarak anlamlı kardiyomiyopati gelişme riskinin daha yüksek olması ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Ek olarak, ekstremitte tümörleri olan pediatrik kanser hastalarının, duyu bozukluğu [90], iskelet displazisi veya asimetrisi [91], kas hipoplazisi/atrofisi [92] ve sınırlı eklem hareket aralığı dâhil olmak üzere çok çeşitli komplikasyonlar yaşaması muhtemeldir. Son olarak, uzuv koruyucu ameliyatlara geçiren hastalar genellikle yaşamları boyunca ek cerrahi müdahaleye ihtiyaç duymaktadırlar [93].

Bahsedilen fiziksel sınırlamalar ve komorbiditeler [87-91], pediatrik kanserden kurtulanların fiziksel aktivitelerine katılmaları için engel teşkil etse de, gelecekteki araştırmalar, hayatta kalanların bireysel ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmiş egzersiz programları oluşturmaya ve uygulamaya odaklanabilir. Önceki çalışmalar, tüm nedenlere bağlı mortalite [94] üzerinde güçlü bir koruyucu etki de dâhil olmak üzere, teşhis sonrası FA ve zindeliğin kanserden kurtulanların sağlığı ve esenliği üzerindeki potansiyel faydalarını ortaya koymuştur [90-93]. FA'nın kanser, hayatta kalma üzerindeki klinik yararlarının gözden geçirilmesi, artan FA ve zindelik düzeylerinin mortalite riskini %20 ila %35 oranında azalttığını bulmuştur [94]. FA ve zindelik, pediatrik kanserden sağ kurtulan alt popülasyonda iyileştirilmiş iyilik hali ve genel yaşam kalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir. Pediatrik müdahalelerde, özellikle hastane ortamında eğitim yapıldığında, kas kuvveti ve kardiyorespiratuar zindelik için bir fayda olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır.

2.6 İspiratuar Kas Eğitimi

Solunum kasları ventilasyon sürecinde yer alır ve torakoabdominal senkronizasyonu sağlamak için gerekli kas kuvvetinin oluşturulmasından ve sürdürülmesinden sorumludur [95,96]. Bu kaslar, akciğerlerden hava girişini ve çıkışını desteklemek için göğüs duvarını yerinden oynatma işlevine sahip bir dizi kas grubu oluşturur [97,98]. Bu işlevinin yanı sıra, hava yolu temizleme sürecine yardımcı olur, yeterli istemli ventilasyonu sürdürür, sekresyonların atılmasına yardımcı olur ve majör morbiditelerin gelişmesini engeller [99].

Pediatrik yaş grubundaki birçok çalışma, nöromusküler, pulmoner ve obezite değişikliklerinin solunum kaslarının işlevini tehlikeye attığını göstermiştir [100,101]. Bu durumlar arasında, nöromusküler hastalıklar solunum kaslarını etkileyerek kas kuvvetinin ilerleyici kaybına,

mukus tutulmasıyla ilişkili hipoventilasyona ve muhtemelen atelektaziye dönüşmesine neden olur. Bu komplikasyonlar hastaların klinik durumlarını etkileyerek yorgunluğa ve ardından solunum yetmezliğine yol açabilir [102].

Ayrıca kronik solunum yolu hastalıkları da bu kişilerde akciğer mekaniğinde değişikliklere yol açarak hava hapsine, hava yolu direncinde artışa ve solunum kaslarının yeteneğinde değişikliklere neden olur [103,104].

Buna göre, kas kuvveti ve kas direncinin objektif yöntemlerle ölçülmesi, solunum sisteminin değerlendirilmesi için önemli bir araçtır ve hastalardan rehabilitasyon programlarına dâhil edilmeleri için doğru veriler sağlar [105]. Bu programlar arasında diyaframın ventilasyon sürecinden sorumlu ana kas olması ve solunum işinin %70'ini oluşturması nedeniyle inspiratuar kas eğitimi (IMT) giderek daha fazla kullanılmaktadır [106].

IMT protokolleri, antrenman yanıtı doğrudan egzersizlerin yoğunluğuna, süresine ve sıklığına bağlı olduğundan, gücü veya dayanıklılığı artırmayı amaçlar. IMT farklı metodolojiler kullanılarak gerçekleştirilebilir. Doğrusal olmayan dirençler, inspiratuar akışa ve delik boyutuna göre değişen eğitim yükü uygularken, doğrusal dirençlerle hastalar, solunum düzeni ve akıştan bağımsız olarak önceden belirlenmiş ve sabit bir basınca tabi tutulur. Uygulanan yükün düşük basınç ve yüksek akış olduğu normokapnik hiperpne yöntemi de kullanılabilir [107]. Eğitimin temel faydaları arasında kuvvet ve/veya dayanıklılığın artması, mekanik ventilasyonun ayırma sürecine yardımcı olması, dispneyi, kas yorgunluğunu iyileştirmesi ve daha iyi bir yaşam kalitesine katkıda bulunması sayılabilir [108]. IMT'nin birçok faydası halihazırda açıkça tanımlanmış olmasına rağmen, pediatrik popülasyondaki birçok klinik durumda kullanılan protokollerin özelliklerine ilişkin büyük bir çeşitlilik vardır [109].

2.7 Yorgunluk

Sağlıklı insan da enerji düzeyi azalıp alt düzeye ulaştığında, yorgunluk hissi ortaya çıkar ve organizmanın kendini yenileyebilmesi ve onarabilmesi için kişi dinlenme ihtiyacı duyar. Bu sağlıklı kişilerde sorunsuz işleyen normal bir yorulma/dinlenme döngüsüdür. Ancak organizmanın kendini yenileyemediği durumlarda; herhangi bir fiziksel ve ruhsal bir sorunun olmadığı durumlarda da meydana gelen ve patolojik yorgunluk olarak adlandırılan yorgunluk türünde ise bu döngü işlemez ve bozulmuştur.

2.7.1 Yorgunluğun patofizyolojisi

Kanser ve kanser tedavisi ilişkili yorgunluğun patofizyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Periferik inflamasyona katkıda bulunan proinflamatuvar sitokinlerin salınımı ile immün aktivasyona yol açabilir. Pro-inflamatuvar sitokin salınımı ve immün hücre aktivasyonu, endokrin işlevlerinde değişiklikler, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini işlev bozukluğu ve ayrıca periferde ve merkezi sinir sisteminde mitokondriyal bozulma gibi bir dizi olayı tetikler. Bu olaylar iskelet kası disfonksiyonuna dönüşür ve fiziksel işlev ve performansı etkileyebilecek yorgunluk, depresyon, uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluklar da dâhil olarak birçok semptomlara neden olabilir. Bu olaylar dizisini etkileyen faktörlerden bazıları, kanserin evresi, kanser tedavisinin türü, diğer hastalıklar, eşlik eden ilaçları vb. içerebilir [110,111]. Bu karmaşıklığa rağmen, kansere bağlı yorgunluğun biyolojik mekanizmaları üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, "hastalık davranışları" ile ilgili beyin sistemleri üzerinde inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle yorgunluğa neden olduğu öne sürülen immün ve inflamatuvar değişkenlere odaklanmıştır [110,111].

İnterlökin (IL)-1, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interferon gibi sitokinler eritropoezi bastırarak anemiye yol açar, kaşeksiyi tetikler, depresyonla ilişkisi vardır ve enerji dengesizliğini kötüleştirir. Ayrıca potansiyel olarak doğrudan yorgunluğu uyarıcı etkilere sahiptir [112-114].

ATP (Adenozin trifosfat), iskelet kasının kasılması için ana enerji kaynağıdır. Kanser ve kanser tedavileri kas enerji üretimini bozarak kişide halsizlik ve fiziksel performansta azalmaya neden olmaktadır. Myokardial hasara ve dolayısıyla azalmış kardiyak outputa neden olan bazı kemoterapi ilaçları ve mediastene uygulanan radyoterapiye ek olarak hastalık ve/veya tedavi sonucu akciğerlerde oluşan hasar nedeniyle oksijen difüzyon kapasitesi azalmaktadır. Böylece enerji üretimi için gerekli olan yeterli ATP üretilemez ve kas hücreleri enerji sağlamak için anaerobik glikolizi gerçekleştirdiğinde ortaya çıkan metabolitler (laktik asit, inorganik fosfat, potasyum, magnezyum, reaktif oksijen türleri) birikerek hücre içi Ph değerini düşürür ve hastada yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve halsizlik hissine yol açar. Ek olarak kanser ve tedavi ilişkili sitokin değişiklikleri, anoreksi ve/veya gastrointestinal cerrahiyle ilişkili yetersiz protein alımı ve kardiyorespiratuvar sistemde oluşan değişiklikler gibi nedenler de kas enerji üretimi bozmaktadır [113,115].

2.7.2 Yorgunluğa neden olabilecek faktörler

Kemoterapi: Kemoterapi alan çocuklarda ilaçların etki ve yan etki mekanizmaları; kan-beyin bariyerini geçmesi, kardiak-outputta azalmaya sebep olması ve kemik iliği baskılanması vb gibi etkilerinin fazla olması sebebiyle çocuklar üzerinde ki yorgunluk düzeyleri üzerine etkisi diğer kanser tedavilerine göre daha fazla olmuştur [116,117]. Yapılan çalışmalarda bir kemoterapi döngüsü içinde, kemoterapi başladıktan sonraki ilk 2 ila 4 gün içinde yorgunluk en üst düzeye ulaştığı, döngünün geri kalan kısmındaki kemoterapi tekrar programlanana kadar kademeli olarak düştüğü, planlanan kemoterapi sık planlandıysa yorgunluk şiddetinde sık iniş-çıkışlar olduğu bildirilmiştir [116-118].

Radyoterapi: Radyoterapiye bağlı yorgunluğun mekanizmaları tam olarak açıklanamamaktadır. Radyasyon maruziyetinin proinflamatuvar sitokinlerin aktifleşmesini içeren doku onarımını desteklemek için programlanmış bir moleküler ve hüresel yanıtı başlattığı bilinmektedir. Sitokin ve akut faz proteinleri aktivasyonu, stres, anksiyete, depresyon ve radyoterapinin yan etkilerinden anemi radyoterapiye bağlı yorgunluğa neden olabilecek [119].

Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu: Kök hücre transplantasyonu planlanan hastalara transplantasyon öncesi uygulanan yüksek doz kemoterapi ve radyoterapinin etki ve yan etkileri hastalarda yorgunluğa neden olmaktadır. Ayrıca uzun süre hastane yatışı ve izole ortamda kalma yorgunluğun şiddetini arttırmaktadır [119-121].

Ağrı: Kanserli bir çocukta görülen ağrı tümörün etkisiyle tanı sırasında oluşup tedaviye bağlı olarak devam edebilmektedir. Ağrı, serotonin salınımına neden olur. Artan serotonin düzeyi uyku-uyanma düzenini, sindirim faaliyetlerini ve fiziksel aktivite kapasitesinde azalma hissine yol açarak yorgunluğa sebep olabilmektedir [116]. Kanserli çocuk ve ergenlerde yapılan semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine yapılan çalışmalar ağrı semptomu olan çocuklarda daha fazla yorgunluk ve düşük fiziksel işlevsellik olduğunu göstermiştir [122,123].

Beslenme Bozuklukları: Bulantı, kusma, iştahsızlık, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler sonucu gelişen malnutrisyon tedaviye bağlı artan toksisiteye, kanser tedavisine verilen yanıtın azalmasına, düşük aktivite seviyesine, yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine ve kötü prognoza neden olmaktadır. Kanser tedavisi alan çocuklarda besin alımını olumsuz yönde etkileyerek kilo kaybına neden olabilecek diğer faktörler; uzun süreli ve sık hastaneye yatışları, nötropenik diyet nedeniyle sevdikleri yiyeceklerde

kısıtlamalar, gastrointestinal işlev bozukluğu, ağrı, tat almada değişiklikler, depresyon ve anksiyete ile birlikte tanı ve tedavinin duygusal yükü olarak sayılabilir [124].

Uyku Sorunları: Melatonin vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev almaktadır. Bunlar; akşamları venöz dilatasyon işlemi ve ısıyı azaltarak vücudu uykuya hazırlamak, sirkadiyen ritim düzenlemek, apoptozu uyarmak, hücre yenilenmesine destek olmak, bağışıklığı güçlendirmek ve antioksidan özelliği ile apoptoza yardımda bulunarak sitostatik etki göstermek en bilinen görevlerindedir. Yapılan çalışmalar kanserli çocuklarda özellikle beyin tümörlü olanlarda; melatonin sentezisinin azaldığını ve uyku bozukluklarının arttığını göstermektedir [125,126].

Kullanılan İlaçlar: Tedavi sürecinde bulunan tüm ilaçların (reçetesiz, bitkisel, vitaminler ve diğer takviyeler) gözden geçirilip dozlarının ayarlanması yorgunluk önlemi ve yönetimi açısından gereklidir. İlaçlar, ilaç etkileşimleri ve yanlış kullanım yorgunluğu arttırabilir. Örneğin, 18 bazı kardiyak ilaçlar (beta-blokerler gibi) bradikardiye ve sonrasında yorgunluğa neden olabilir. Farklı ilaç sınıflarının (narkotikler, antidepresanlar, antiemetikler ve antihistaminikler gibi) kombinasyonları aşırı uyuşukluğa ve artan yorgunluğa katkıda bulunabilir [125,126].

Fiziksel Aktivitede Azalma: Kanser tanılı çocuklarda birçok faktör çocukların fiziksel aktivitesini kısıtlamakta ve aktivite düzeyini azaltarak çocukları yatakta kalmak zorunda bırakmaktadır. Kanser tedavisi gören çocukların fiziksel aktivitelerindeki azalmalar kardiyo-pulmoner fonksiyonlarının azalmasına ve kas tonusu kaybına ve güçsüzlüğe yol açarak çocuklarda yorgunluğa neden olmaktadır [116-118].

2.8 Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi kavramı, ilk olarak 1970'li yıllarda tıptaki ilerlemelerle birlikte ortaya çıkmış olup, akut hastalıkların tedavi edilebilir hale gelmesi ve kronik hastalıkların etkili tedavi yöntemlerinin kullanılarak kontrol altına alınabilmesiyle yaşam kalitesi büyük önem kazanmıştır. Yaşam kalitesi, bireyin sağlık durumunu, işlevselliğini, statüsünü, iyi oluş ve mutluluk gibi birçok unsuru barındıran öznel değerlendirme biçimidir [127].

Yaşam kalitesi, insanların ulaşmayı amaçladığı evrensel bir hedef olarak nitelendirilmekte bunun nedeni olarak Maslow (1970)'un ihtiyaçlar hiyerarşisi gösterilmektedir. Çünkü bu teori insan yaşamının her anında temel ihtiyaçların karşılanmasıyla beraber kaliteli biçimde sürdürülmesinin önemini vurgulamaktadır. DSÖ'ye göre yaşam kalitesi, kişinin kendi

amaçlarına, beklentilerine, standartlarına ve çıkarlarına göre kültür ve değer sisteminde kendi yaşamını algılaması olarak tanımlanmaktadır [128].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Katılımcılar

Araştırma, Mart 2019 - Aralık 2022 yılları arasında Memorial Şişli Hastanesi Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji bölümünde kanser tedavisi almış ve tedavisini tamamlamış 39 hasta arasından çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 30 hasta ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- 8 – 18 yaş aralığında olma,
- Kanser tanısı almış ve tedavisi tamamlanmış olması
- Minimum 4 kür, maksimum 15 kür arası kemoterapi almış olması,
- Tedavinin tamamlanmasından sonra en az 30 en fazla 120 gün geçmiş olması.

Dışlanma Kriterleri:

- Kronik akciğer hastalığının bulunması,
- Son 1 ay içinde enfeksiyon nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olması
- Kanser nedeni ile cerrahi girişim öyküsüne sahip olması
- Kognitif ve bilişsel fonksiyonlarının yetersiz olması
- Mobilitiyi etkileyen ortopedik problem ya da muskuloskeletal cerrahi girişim öyküsü olması
- 8 haftalık eğitim programı sırasında kanserin nüks etmesi,
- Tedavisi tamamlanmış olmasına rağmen herhangi bir nedenden dolayı ilave kemoterapi alınmış olması,

Prospektüf, randomize ve kontrollü olarak tasarlanan çalışmamızın, gerçekleştirilebilmesi için Memorial Şişli Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 28.02.2019 tarihinde 2019/001 karar no ile onay alındı. (EK-1).

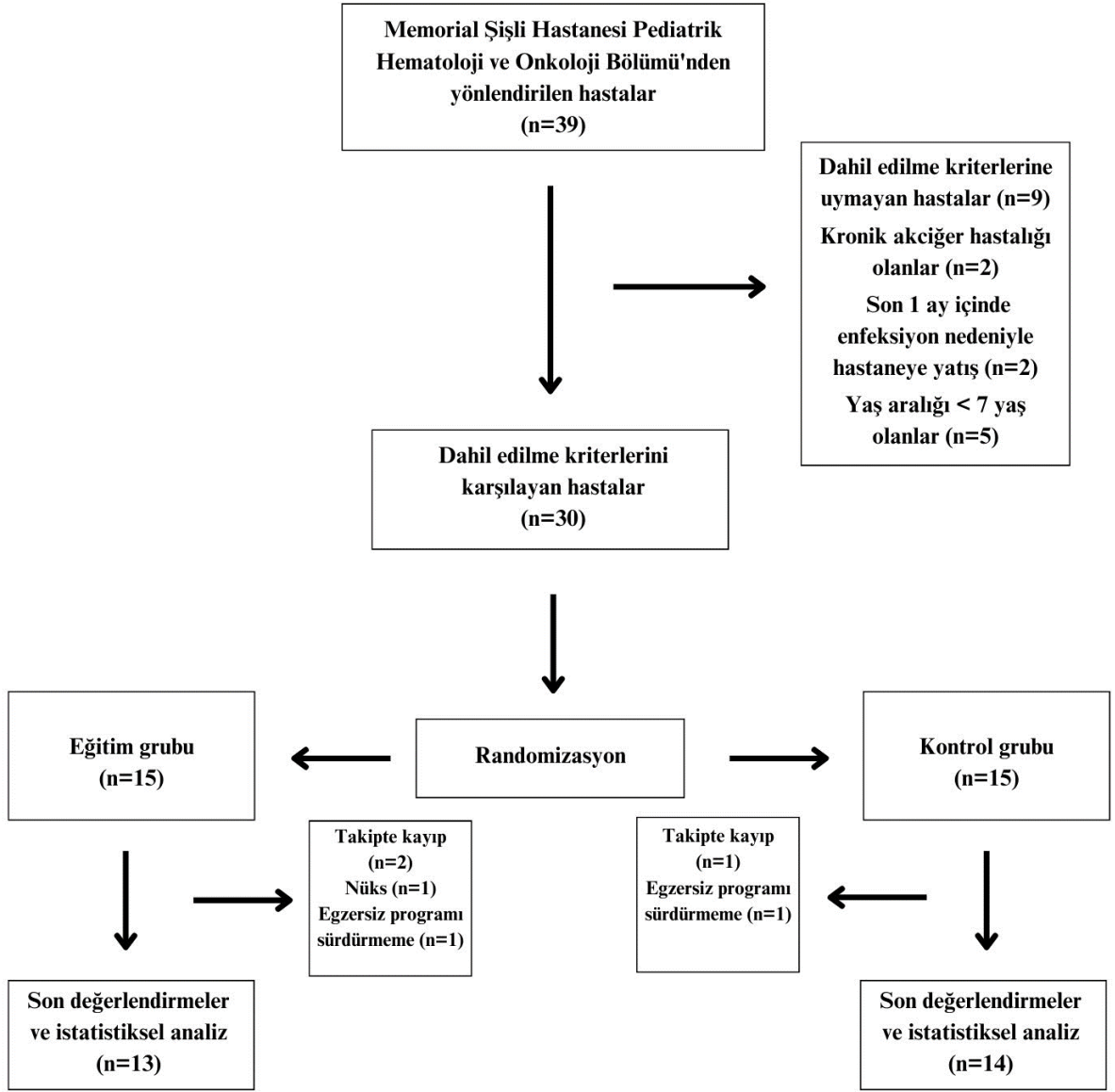
Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birim tarafından desteklenmiştir. (Proje No:8.2019/11)

Dâhil edilme kriterlerine karşılayan bütün hastalar ve ebebenyleri çalışma öncesinde çalışmanın amacı ve yapılacak uygulamalar hakkında bilgilendirildi.

Memorial Şişli Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan tarafından onaylanan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” (Ek-2) Hastaların ebeveynlerine imzalatıldı.

Çalışmamıza katılan 30 hasta ilk değerlendirmelerden sonra eğitim ve kontrol grubu olarak randomize edildi. Randomizasyon için bilgisayar temelli randomizasyon programı (www.random.org) kullanıldı. Bir ila 30 arasındaki sayılarla rastgele hazırlanmış 15 sayıdan oluşan sayı dizisine göre iki gruba randomize edildi. Gönüllü olarak çalışmaya katılan hastalara 1 ila 30 arasında sayıların olduğu kapalı zarflardan birini seçmesi istendi. Zarftaki sayıya göre hastalar eğitim veya kontrol grubuna atandı. Otuz hasta ile başlayan çalışmamız, 27 hasta ile tamamlandı. Eğitim grubundan 2 hasta (1 hasta nüks, 1 hasta egzersiz programını sürdürememe nedeniyle), kontrol grubundan 1 hasta (egzersiz programını sürdürememe nedeniyle) çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmanın akış dayagramı Şekil 3.1’de verildi.



Şekil 3.1. Akış Diyagramı

3.2 Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Çalışmanın örneklem büyüklüğü literatürde benzer bir çalışma olmadığı için eğitim ve kontrol grubunda 15'er hasta olacak şekilde toplamda 30 hasta olarak tasarlandı. Çalışma başladıktan sonra eğitim ve kontrol grubundan 10'ar hasta ile 6 dakikalık yürüme testi sonuçları analiz edildi. Yürüme testi sonucunda hastaların yürüme testi mesafesi değişim ve standart sapma değerleri temel alınarak çalışmanın %95,0 güven düzeyi ve %80,0 güce sahip olması için gereken örneklem büyüklüğü G-Power v3.1 (Universitat Kiel, Germany) ile en az 13'er hasta olması gerektiği hesaplandı.

8 hafta süresince takipte kayıp olma ihtimali olabileceği düşünülerek örneklem büyüklüğü her iki grup içinde 2 kişi arttırılarak, eğitim ve kontrol grubuna 15'er hasta dâhil edilmesine karar verildi.

3.3 Değerlendirme Yöntemleri

Yaş ortalaması 13 yıl olan hastaların tüm değerlendirmeleri, Memorial Şişli Hastanesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü'nde yapıldı. İlk değerlendirmede tüm hastalara demografik ve klinik özelliklerin yer aldığı değerlendirme formu dolduruldu. Solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, Fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ve yorgunluk düzeyi değerlendirildi.

Tüm değerlendirmeler çalışmanın başlangıcında ve 8 haftanın sonunda tekrarlandı.

3.3.1 Demografik form

Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri kayıt edildi. Vücut kitle indeksleri kg/boy^2 (kg/m^2) formülünden hesaplandı. Teşhis yaşı, alınan kemoterapi ve radyoterapi sayıları, geçirilmiş operasyon varlığı, ilave kronik hastalıkları, güncel şikayetleri, hastane yatışları ve kullandığı ilaçlar sorgulanarak kayıt edildi. (EK-3)

3.3.2 Solunum fonksiyonları

Solunum Fonksiyon Testi ATS/ERS kriterlerine uygun olarak, spirometre cihazı (MIR Spirobank Smart; İtalya) kullanılarak ölçüldü. Ölçümler ayaklar tam yerle temasta ve dik oturma pozisyonunda iken nazal solunumuna engel olmak için burun mandalı kullanılarak yapıldı. Testin başlangıcından tidal volümde inspirasyon ve ekspirasyon istendi. Sonrasında

derin bir inspirasyon manevrası, daha sonra hızlı bir ekspirasyon manevrası istendi. Ekspirasyonun kesintisiz olarak 6 saniye sürdürülmesine, manevralar esnasında öksürük olmamasına, ağızlık içine dilin sokulmamasına, dişler arasındaki ağızlığın ısırılmamasına dikkat edildi. Birbiri ile %95 uyumlu 3 testten en iyi test seçilerek kayıt edildi [129]. Solunum fonksiyon testi ile Zorlu Vital Kapasite (FVC), Zorlu Ekspiratuar Volüm 1. saniye (FEV1), Tiffeneau Oranı (FEV1/FVC) ve Tepe ekspiratuar akım (PEF) değerleri ölçüldü. Solunum fonksiyon testi parametreleri hem ölçülen hem de beklenen değerlerin yüzdesi olarak kayıt edildi.

3.3.3 Solunum kas kuvveti

Solunum kas kuvveti elektronik ağız içi basınç ölçüm cihazı (MicroRPM Micro Medical; İngiltere) kullanılarak ATS/ERS kriterlerine uygun olarak yapıldı [130]. Ölçümler oturma pozisyonunda, burun mandal ile kapatılarak tek kullanımlık ağızlık kullanılarak gerçekleştirildi. Maksimum inspiratuar basınç ölçümü (MİP) için hasta önce maksimal ekspirasyonu takiben ağızdan hızlı bir şekilde 1-3 saniyelik maksimal inspirasyon yapması (Müller Manevrası); Maksimal Ekspiratuar basınç (MEP) ölçümü için maksimal inspirasyonu takiben ağızdan hızlı bir şekilde maksimal ekspirasyon (Valsalva Manevrası) yapması istendi. Her değerlendirme için 3 ölçüm yapıldı ve en yüksek değer “cmh₂₀” cinsinden kayıt edildi.

3.3.4 Fonksiyonel kapasite

Çalışmaya katılan hastaların fonksiyonel kapasite düzeyleri ATS/ERS kriterlerine göre [131] 6 dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirildi. Hastalardan 30 metrelik düz bir koridorda, 6 dakika süresince yürüyebilecekleri maksimum mesafeyi, mümkün olduğu kadar hızlı ancak koşmadan yürümeleri istendi. Yürüdükleri mesafe metre cinsinden kaydedildi. Test öncesi ve sonrası pulse oksimetre (Nellcor Puritan Bennett Pulse oksimetre NPB-40; ABD) ile hastaların oksijen satürasyonu (SpO₂) ölçüldü. Ayrıca hastaların kalp hızı, dispne ve yorgunluk düzeyleri değerlendirildi. Dispne ve yorgunluk düzeylerinin değerlendirilmesinde Modifiye Borg Dispne ve Modifiye Borg Yorgunluk skalaları kullanıldı.

3.3.5 Yorgunluk

Katılımcıların yorgunluk düzeylerini belirlemek üzere Mendoza vd. [132] tarafından kanser hastaları için geliştirilen ve Çınar vd. [133] Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan Kısa Yorgunluk Envanteri (KYE) (Brief Fatigue Inventory) kullanıldı. Envanter hastaların son

24 saatteki yorgunluk düzeyini ve bunun günlük hayattaki etkinliklere (genel aktivite, ruh durumu, yürüme becerisi, iş yaşamı, diğer kişilerle ilişkiler, yaşam sevinci) etkisini değerlendirir. Envanter, genel yorgunluğu ölçen 3 ve yorgunluğun günlük yaşama etkisini değerlendiren 6 madde olmak üzere toplam 9 maddeden meydana gelmektedir. Maddelerin değerlendirilmesinde “0” (yorgunluk hiç yok) ile “10” (yaşayabileceğiniz en şiddetli yorgunluk) arasında puanların toplanması ile yapılmakta olup düşük puan düşük yorgunluk düzeyini ve yüksek puan yüksek yorgunluk düzeyini ifade etmektedir. Bu çalışmada değerlendirme ölçekten alınan toplam puan üzerinden yapıldı. (EK-4)

3.3.6 Yaşam kalitesi

Hastaların yaşam kalitesi düzeyini belirlemek için, Varni vd. [134] tarafından geliştirilen ve Sönmez ve Başbakkal [135] tarafından 8-12 yaş formunun Türkçeye uyarlaması ve geçerlik ile güvenilirlik çalışması yapılan Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği (PedsQL 4.0) kullanıldı. Ölçeğin 13-18 yaş formunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Mermik vd. [136] tarafından yapılmıştır. 5 seçenekli likert tipi ölçekten alınabilecek toplam puan 0 ile 100 arasında değişmekte olup, puanlar 0'a yaklaştıkça olumsuz (kötü) yaşam kalitesini, 100'e yaklaştıkça ise olumlu (iyi) yaşam kalitesini göstermektedir. (EK-5)

3.4 Çalışma Grupları ve İspiratuar Kas Eğitimi

3.4.1 Eğitim grubu

İspiratuar kas eğitimi (İKE) eşik yükleme yöntemiyle Threshold IMT cihazı kullanılarak yapıldı. Eğitim grubundaki hastalara İKE, MİP değerinin %30'unda, 8 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 2 kez, 15'er dakika olarak verildi. Eğitim grubundaki hastalar haftada 1 gün kontrole çağırıldı ve MİP değeri yeniden değerlendirildi. Ölçülen yeni MİP değerinin %30'u alınarak o haftadaki eğitim iş yükü belirlendi.

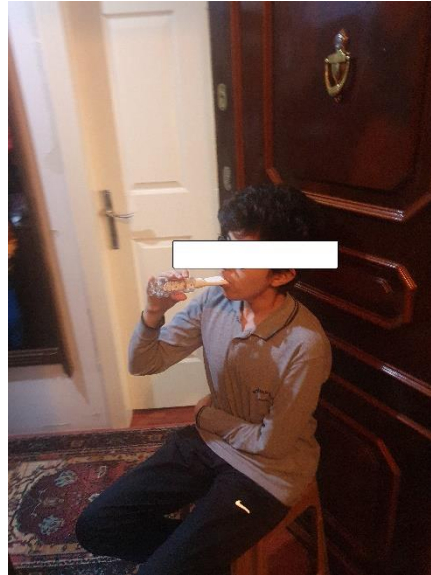
Eğitim sırasında hastalardan üst gövde (omuz ve üst göğüs) gevşek pozisyondayken oturması, burun klipse kapatıldıktan sonra aletin ağızlık kısmının dudaklar ile sıkıca kapatılması istendi. Bu pozisyonda iken hastadan aletin içinde 5 defa nefes alıp vermesi, sonrasında cihazı ağızından çıkarıp 5 nefes boyunca dinlemesi ve bu döngüyü 15 dakika sürdürmesi istendi.



Şekil 3.2 MİP ölçümüne ilişkin resimler

3.4.2 Kontrol grubu

Kontrol grubunun eğitim şiddeti en düşük yükte (9cm H₂O) 8 hafta boyunca haftada beş gün, günde 2 kez 15'er dakika olarak verildi. Öğrenmenin etkisini ortadan kaldırmak için kontrol grubunun MİP ölçü haftada 1 kez ölçüldü, ancak 8 hafta boyunca eğitimin şiddeti arttırılmadı.



Şekil 3.3 Solunum kas kuvveti ölçümü

Eğitim ve kontrol grubundaki hastalara verilen günlük kayıt çizelgesine yapılan uygulamaların düzenli olarak kayıt edilmesi istendi. Hastaların haftada bir gün (ağız içi basınç ölçümlerinin

tekrarlandığı gün) günlük kayıt çizelgeleri kontrol edilerek o günkü seanslarından bir tanesi fizyoterapist gözetiminde yapıldı.



Şekil 3.4 Solunum fonksiyon test ölçümleri

3.5 İstatistiksel Analiz

Hastalardan ölçme araçlarıyla toplanan verilerin tümü eksik ve yanlış veri kontrolleri yapıldıktan sonra SPSS v.26 istatistik programına aktarılarak analizler yapıldı. Çalışmanın amacına bağlı olarak verilerin normallik dağılımları Shaphiro-Wilk ($n < 50$) ile incelenerek yapılacak istatistiklerin parametrik veya non-parametrik olmasına karar verildi. Grupların test puanlarının normallik dağılımları, $n < 50$ olduğunda Shapiro-Wilk ve $n > 50$ olduğunda ise Kolmogorov-Smirno testi ile incelenir ve $p > .05$ olduğunda normallik varsayımının sağlandığı, $p < .05$ olduğunda ise normallik varsayımının sağlanmadığı kabul edilir [137].

Çalışmaya katılan hastaların ön-test ve son-test solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi puanlarının normal dağılım göstermediği bulundu ($p < .05$). Buna göre;

Hastaların ön-test puanlarına göre denkliklerini araştırmak üzere non-parametrik bağımsız gruplar Mann-Whitney U testi kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarının verilen eğitim uygulamaları sonrası son-test puanlarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını görmek üzere

bağımsız gruplar Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Deney ve kontrol gruplarının, eğitim uygulamaları öncesi ve sonrası test puanları arasında anlamlı fark olup olmadığını (grup içi farkları) araştırmak için non-parametrik ilişkili gruplar Wilcoxon İşaretili Sıralar testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Grupların Başlangıç Değerlerinin Karşılaştırılması

Eğitim ve kontrol gruplarındaki hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4.1’de verildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0.05$).

Tablo 4.1 : Eğitim ve Kontrol gruplarının klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
Cinsiyet			
Kadın (n)	6 (%46,2)	8 (%57,1)	0,706
Erkek (n)	7 (%53,8)	6 (%42,9)	
Yaş (yıl)	13,08±2,66	12,86±3,23	0,922
Tanı			
Lösemi (n)	7 (%53,8)	8 (%57,1)	0,296
Lenfoma (n)	6 (%46,2)	4 (%28,6)	
Ewing Sarkomu (n)	-	2 (%14,3)	
Boy (cm)	152,08±16,87	151,43±21,59	0,789
Kilo (kg)	50,15±17,49	49,64±21,64	0,576
BKİ (kg/m²)	21,02±4,06	20,67±3,91	0,771
Kemoterapi Sayısı	7,38±2,87	8,21±2,57	0,322
TSCAS	52,15±15,69	61,29±14,30	0,094

n: Olgu sayısı, p: Anlamlılık düzeyi, BKİ: Beden kitle indeksi, TSCAS: Tedavi sonrası çalışmaya alınma süresi

Eğitim ve kontrol gruplarının başlangıç solunum fonksiyon testi, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2, Tablo 4.3’te verildi.

Gruplar arasında bu parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0.05$).

Tablo 4.2 : Eğitim ve Kontrol gruplarının başlangıç solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
FVC (lt)	2,85±0,96	2,83±1,30	0,808
FVC (% beklenen)	89,56±5,31	89,75±5,96	0,884
FEV1 (lt)	2,42±0,80	2,41±1,05	0,865
FEV1 (% beklenen)	87,00±6,20	86,69±4,73	0,923
FEV1/FVC (% beklenen)	85,27±3,08	85,93±3,20	0,790
PEF (lt/sn)	282,31±77,25	322,21±108,65	0,382
PEF (% beklenen)	53,17±7,60	56,74±7,03	0,133

FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; lt: litre; sn: saniye

Tablo 4.3 : Eğitim ve Kontrol gruplarının başlangıç solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
Solunum kas kuvveti			
MİP (cmH ₂ O)	59,23±21,72	57,00±16,87	0,771
MEP (cmH ₂ O)	66,62±20,61	62,00±16,34	0,560
Fonksiyonel kapasite (m)			
Öncesi SpO ₂ (%)	98,08±0,86	98,07±0,83	0,979
Sonrası SpO ₂ (%)	97,15±0,99	97,29±0,61	0,640
Öncesi Kalp Hızı(atım/dk)	85,15±5,40	84,21±5,62	0,770
Sonrası Kalp Hızı(atım/dk)	117,15±7,32	120,64±10,46	0,274
Yürüme Mesafesi(m)	549,23±67,63	545,00±83,78	0,981

MİP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç; SpO₂: pulse oksimetre ile satürasyon yüzdesi; dk: dakika; m: metre; cmH₂O: santimetre su;

Eğitim ve kontrol grubundaki hastaların pediatrik yaşam kalitesi testi sonrası elde edilen fiziksel, duygusal, sosyal ve okula ait başlangıç değerleri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.4) ($p < 0.05$).

Tablo 4.4 : Grupların pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerine ait başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
Fiziksel	64,66±15,33	67,19±15,83	0,770
Duygusal	60,77±19,88	63,93±15,71	0,825
Sosyal	78,08±12,17	77,86±15,90	0,845
Okul	59,23±21,39	60,71±16,97	0,980

Eğitim ve kontrol grubundaki hastaların yorgunluk testi sonrası elde edilen başlangıç değerleri karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.5) ($p>.05$).

Tablo 4.5 : Grupların yorgunluk ölçümlerine ait başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
KYE	3,26±1,48	3,39±1,12	0,981

KYE: kısa yorgun envanteri

Eğitim ve kontrol grubundaki hastaların başlangıç ölçüm değerlerinin karşılaştırılması sonucunda, eğitim uygulamaları öncesi, bu grupların denk gruplar olduğu görüldü.

4.2 Grup İçi Karşılaştırmalar

Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi değerleri tablo 4.6.da verildi. Eğitim grubundaki hastaların tedavi sonrası FVC, %FVC, FEV1, %FEV1, %PEF değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.6 : Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=13)	Tedavi Sonrası (n=13)	<i>p</i> değeri
FVC (lt)	2,85±0,96	2,94±0,96	0,001
FVC (% beklenen)	89,56±5,31	92,86±4,53	0,001
FEV1 (lt)	2,42±0,80	2,49±0,77	0,005
FEV1 (% beklenen)	87,00±6,20	90,05±5,61	0,003
FEV1/FVC (%)	85,27±3,08	85,12±3,47	0,807
PEF (lt/sn)	282,31±77,25	296,00±73,79	0,142
PEF (% beklenen)	53,17±7,60	59,65±8,39	0,001

FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; lt: litre; sn: saniye

Eğitim grubundaki hastaların, tedavi sonrası elde edilen MİP ve MEP değerleri ile 6DYT sonuçları Tablo 4.7’de verildi. MİP, MEP ve yürüme mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.7 : Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=13)	Tedavi Sonrası (n=13)	<i>p</i> değeri
Solunum kas kuvveti			
MİP (cmH ₂ O)	59,23±21,72	79,08±27,82	0,001
MEP (cmH ₂ O)	66,62±20,61	76,23±20,80	0,001
Fonksiyonel kapasite (m)			
Öncesi SpO ₂ (%)	98,08±0,86	98,08±0,76	0,957
Sonrası SpO ₂ (%)	97,15±0,99	97,54±0,78	0,374
Öncesi Kalp Hızı(atım/dk)	85,15±5,40	83,00±5,71	0,054
Sonrası Kalp Hızı(atım/dk)	117,15±7,32	116,00±6,22	0,397
Yürüme Mesafesi(m)	549,23±67,63	586,54±69,62	0,002

MİP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç; SpO₂: pulse oksimetre ile satürasyon yüzdesi; lt: litre; sn: saniye; dk: dakika; m:metre

Eğitim grubundaki hastaların tedavi sonrası, pediatrik yaşam kalitesi testi değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.8’de verildi. Fiziksel, duygusal ile okula ilişkin yaşam kalitesi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.8 : Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=13)	Tedavi Sonrası (n=13)	<i>p</i> değeri
Fiziksel	64,66±15,33	76,68±13,17	0,005
Duygusal	60,77±19,88	75,77±17,18	0,004
Sosyal	78,08±12,17	82,69±9,27	0,139
Okul	59,23±21,39	68,85±19,49	0,003

Eğitim grubundaki hastaların, tedavi sonrası yorgunluk değerleri karşılaştırılması Tablo 4.9’da verildi. Eğitim grubundaki hastaların yorgunluk düzeylerin istatistiksel olarak anlamı düşüş bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.9 : Eğitim grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=13)	Tedavi Sonrası (n=13)	<i>p</i> değeri
KYE	3,26±1,48	2,02±0,98	0,006

KYE: kısa yorgun envanteri

Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi değerleri Tablo 4.10’da verildi. Kontrol grubundaki hastaların tedavi sonrası FVC, %FVC, FEV1, %FEV1, değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.10 : Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=14)	Tedavi Sonrası (n=14)	<i>p</i> değeri
FVC (lt)	2,83±1,30	2,93±1,30	0,001
FVC (% beklenen)	89,75±5,96	92,65±5,71	0,012
FEV1 (lt)	2,41±1,05	2,49±1,06	0,001
FEV1 (% beklenen)	86,69±4,73	89,84±5,44	0,001
FEV1/FVC (%)	85,93±3,20	85,60±2,53	0,484
PEF (lt/sn)	322,21±108,65	333,64±80,64	0,233
PEF (% beklenen)	56,74±7,03	60,92±13,05	0,068

FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; lt: litre; sn: saniye

Kontrol grubundaki hastaların, tedavi sonrası elde edilen MİP ve MEP değerleri ile 6DYT sonuçları Tablo 4.11’de verildi. MİP, MEP ve yürüme mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.11 : Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=14)	Tedavi Sonrası (n=14)	<i>p</i> değeri
Solunum kas kuvveti			
MİP (cmH ₂ O)	57,00±16,87	67,71±24,06	0,001
MEP (cmH ₂ O)	62,00±16,34	69,64±20,54	0,001
Fonksiyonel kapasite (m)			
Öncesi SpO ₂	98,07±0,83	98,00±0,68	0,763
Sonrası SpO ₂	97,29±0,61	97,50±0,52	0,366
Öncesi Kalp Hızı	84,21±5,62	82,93±4,25	0,137
Sonrası Kalp Hızı	120,64±10,46	118,86±10,13	0,489
Yürüme Mesafesi	545,00±83,78	571,43±86,89	0,001

MİP: maksimum inspiratuar basınç; MEP: maksimum ekspiratuar basınç; SpO₂: pulse oksimetre ile satürasyon yüzdesi; lt: litre; sn: saniye; dk: dakika; m:metre

Kontrol grubundaki hastaların tedavi sonrası, pediatrik yaşam kalitesi testi değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de verildi. Fiziksel, duygusal ile okula ilişkin yaşam kalitesi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.12 : Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=14)	Tedavi Sonrası (n=14)	<i>p</i> değeri
Fiziksel	67,19±15,83	73,71±13,14	0,005
Duygusal	63,93±15,71	70,00±13,73	0,020
Sosyal	77,86±15,90	80,00±13,30	0,107
Okul	60,71±16,97	66,07±14,44	0,033

Kontrol grubundaki hastaların, tedavi sonrası yorgunluk değerleri karşılaştırılması Tablo 4.13’de verildi. Kontrol grubundaki hastaların yorgunluk düzeylerin istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.13 : Kontrol grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası yorgunluk ölçümlerine ait değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi (n=13)	Tedavi Sonrası (n=13)	<i>p</i> değeri
KYE	3,39±1,12	2,93±1,05	0,068

KYE: kısa yorgun envanteri

4.3 Grup Arası Karşılaştırmalar

Eğitim ve kontrol gruplarından inspiratuar kas eğitimi sonrası solunum fonksiyon testi ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.14’de verildi. Tedavi sonrası solunum fonksiyon testlerinin fark değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.14 : Eğitim ve Kontrol grupların inspiratuar kas eğitimi sonrası solunum fonksiyon testi ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
FVC (lt)	0,09±0,06	0,09±0,05	0,405
FVC (% beklenen)	3,30±2,29	2,90±3,40	0,827
FEV1 (lt)	0,06±0,05	0,07±0,07	0,696
FEV1 (% beklenen)	3,05±2,88	3,15±3,02	0,789
FEV1/FVC (% beklenen)	-0,15±2,30	-0,32±2,06	0,512
PEF (lt/sn)	13,69±40,06	11,42±68,18	0,771
PEF (% beklenen)	6,47±3,36	4,17±12,62	0,234

FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; lt: litre; sn: saniye

Eğitim ve kontrol gruplarının inspiratuar kas eğitimi sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite ölçümleri Tablo 4.15’de verilmiştir. MİP, MEP ve 6DYT yürüme mesafesi değerlerinde meydana gelen değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.15 : Eğitim ve kontrol grupların inspiratuar kas eğitimi sonrası solunum kas kuvveti ve fonksiyonel kapasite ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değeri
Solunum kas kuvveti			
MİP (cmH ₂ O)	19,84±10,21	10,71±9,25	0,003
MEP (cmH ₂ O)	9,61±2,81	7,64±5,62	0,026
Fonksiyonel kapasite (m)			
Öncesi SpO ₂	0,00±1,15	-0,07±0,91	0,979
Sonrası SpO ₂	0,38±1,38	0,21±0,89	0,560
Öncesi Kalp Hızı	-2,15±3,60	-1,28±3,24	0,557
Sonrası Kalp Hızı	-1,15±5,98	-1,78±7,29	0,845
Yürüme Mesafesi	37,30±19,32	26,42±11,52	0,003

FVC: zorlu vital kapasite; FEV₁: zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye; PEF: tepe ekspiratuar akım hızı; lt: litre; sn: saniye

Eğitim ve kontrol gruplarından inspiratuar kas eğitimi sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.16’de verildi. Testin duygusal alt parametresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.05$).

Tablo 4.16 : Eğitim ve kontrol gruplarının inspiratuar kas eğitimi sonrası pediatrik yaşam kalitesi ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değer
Fiziksel	12,02±11,54	6,51±6,88	0,075
Duygusal	15,00±11,72	6,07±8,36	0,024
Sosyal	4,61±10,29	2,14±4,68	0,297
Okul	9,61±5,93	5,35±7,95	0,072

Eğitim ve kontrol gruplarından inspiratuar kas eğitimi sonrası yorgunluk ölçümlerinde meydana gelen değerlerin karşılaştırılması Tablo 4.17’de verildi. Tedavi sonrası yorgunluk değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.17 : Grupların inspiratuar kas eğitimi sonrası yorgunluk ölçümlerinde meydana gelen değişim değerlerinin karşılaştırılması.

	Eğitim Grubu (n=13)	Kontrol Grubu (n=14)	<i>p</i> değer
KYE	-1,24±1,08	-0,46±0,82	0,060

KYE: kısa yorgunluk envanteri

5. TARTIŞMA

Pediyatrik kanser hastalarında inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak amacıyla planladığımız çalışmanın sonucunda inspiratuar kas eğitimi verdiğimiz eğitim grubunun tedavi sonrasındaki verileri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında eğitim grubunun solunum kas kuvvetini gösteren MİP ve MEP değerlerinde, 6 DYT mesafesinde, yaşam kalitesinin duygusal alt boyutunda elde edilen gelişmelerin istatistiksel olarak daha fazla olduğu bulundu.

Pediyatrik kanserli hastaların tedavi sonrasında grup içi değerlerin karşılaştırıldığında her iki grupta da solunum kas kuvveti (MİP – MEP) değerlerinde, solunum fonksiyon testinin FVC, %FVC, FEV₁, %FEV₁ parametrelerinde, yaşam kalitesinin fiziksel, duygusal, okul alt boyutlarında olumlu yönde gelişmeler elde edildi. %PEF ve yorgunluk düzeyi sadece eğitim grubunda istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler saptandı.

Kanser her yaşta insanda görülen kronik bir hastalıktır. Vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilmektedir [138-140]. Kanser tek bir hücredeki genetik değişikliklerle başlar daha sonra bir kitleye dönüşür. Kitle tedavi edilmediğinde vücudun diğer bölgelerine yayılarak kişinin hayatını riske atabilir [140]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre her yıl 0–19 yaş arasında yaklaşık 400.000 çocuk ve ergen kansere yakalanmaktadır. Çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen kanser türleri lösemiler (%31), lenfomlara (%10), beyin kanserleri, nöroblastom ve Wilms tümörleridir [140].

Çalışmamızda literatürle benzer olarak hastalarımızın %56'sını lösemi, %37'sini lenfomalı hastalar oluşturmaktadır.

Çocukluk çağı kanserlerinden ALL'nin erkek hastalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Çalışmamızdaki tüm hastaların 15 tanesi ALL'li idi (7'si eğitim, 8'i Kontrol grubundaydı). ALL olan hastalarının %53'ü erkekti. Kanser tedavisi sırasında çocukların çok fazla inaktif olması, ailelerin koruyucu davranması ve alınan tedaviler sonucunda özellikle ALL grubundaki

hastalarla ileri dönemlerde obezite görülmektedir. Çalışmamızdaki 27 hastanın 3 tanesi aşırı kilolu/obezdi. Aşırı kilolu/obez olan hastaların ALL grubunda bulunması literatürle benzerdi.

5.1. Solunum Fonksiyonları ve Solunum Kas Kuvveti

Çocukluk ve adölesan çağı kanser tedavisi sonucunda sağ kalanlarda pulmoner sistemde geç dönemde akciğerlerdeki yapısal ve fonksiyonel hasarı gösteren pulmoner disfonksiyon riski bulunmaktadır. Tanı konma yaşı, kanserin tipi, pulmoner sistemin tutulumunun olması, kemoterapi ajanları ve dozu, toraks bölgesine uygulanan radyasyon tedavisi ve uygulanmış cerrahi varlığı geç dönemde solunum sistemi problemlerinin oluşmasının başlıca nedenleridir. Ayrıca hastanın daha önceden var olan solunum sistemi hastalığı (astım gibi), tedavi süresince geçirilmiş akciğer enfeksiyonu, aktif veya pasif sigara içiciliği gibi dış etmenler oluşabilecek solunum komplikasyonu riskini olumsuz etkilemektedir. Pulmoner disfonksiyon tedaviye sekonder gelişen yan etkidir ve hastalar başlangıçta genellikle asemptomatiktirler. Semptomatik olmaya başladıklarında kuru öksürük, akciğerlerde raller ve dispne hastanın klinik tablosuna eklenir. Bu çocuklarda alınan kemoterapi ya da radyoterapi tedavisine bağlı olarak plevral efüzyon, pnömoni, pulmoner fibrozös, obstrüktif, restriktif ya da kombine solunum bozuklukları gelişebilir. Yapılan çalışmalarda uygulanan radyasyon tedavisinin akciğer volümlerinde ve kompliansonda azalmaya ve difüzyon kapasitesinde düşmeye yol açtığı bildirilmiştir [141-144].

Huang TT ve ark. (2011) 65 çalışmayı kapsayan (5 klinik, 60 bildiri) meta analizde sağkalım sonrası 2 yıllık geç dönemde akciğer fonksiyonlarının yaşa göre azaldığını bildirmişlerdir [145]. Fernantes de Maceda, akut lösemili çocukları sağlıklı akranları ile karşılaştırmış ve solunum fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir fark olmadığını rapor etmiştir [146]. Warner ve ark. (1997) Akut lenfoblastik lösemili çocukların; FEV₁ (%101/ %99 sırasıyla hasta/sağlıklı) ve FVC (%102/%100 sırasıyla hasta/sağlıklı) değerlerinin sağlıklı akranlar ile benzer olduklarını saptamışlardır [147]. Çalışmaya aldığımız tüm hastalarımız başlangıçta %FVC (%89,5/%89,7 sırasıyla eğitim/kontrol), %FEV₁ (%87/86,7 sırasıyla eğitim/kontrol) normal sınırlar içindeydi. %PEF değeri ise (%53,2/56,7 sırasıyla eğitim/kontrol) düşüktü.

Nöromüsküler bozukluklarda görüldüğü gibi solunum fonksiyon testi parametrelerinde azalma tespit edilmeden önce solunum kas gücünde azalma meydana gelebilir. Maceda ve ark. (2010) 14 akut lösemili çocuğun MİP ve MEP değerlerini değerlendirmiş ve çoğu çocukta bu

parametrelerin azaldığını gözlemlemiştir [148]. Olivera ve ark. (2011) Akut lösemili çocukların MİP ve MEP değerlerini sağlıklı çocuklardan elde edilen ölçümlerle karşılaştırdıklarında çocuklarda MİP değerinde anlamlı bir azalma bulmuşlardır [149].

Maceda ve ark. 2014 akut lösemili, myeloit ve lenfoidli 34 çocuğu kemoterapinin idame fazında incelemiş ve spirometrik değerler ve maksimal ekspiratuar fazda değişiklik olmadığı ancak MİP değerlerinin düşük olduğunu belirtmişlerdir [146].

Çalışma literatürle uyumlu olarak, eğitim grubumuzda MİP değeri 59cmH₂O, MEP değeri 66,6cmH₂O; kontrol grubunda MİP değeri 57 cmH₂O, MEP değeri 62 cmH₂O idi. Solunum kas kuvvetini inceleyen bir data çalışmasında (n=450) MİP değeri 85 cmH₂O, MEP değeri 84 cmH₂O olarak ölçülmüştür. Bu değerlerle kıyasladığımız zaman hem eğitim hem de kontrol grubundaki hastalarımızın solunum kas kuvveti değerlerinin düşük olduğunu söyleyebiliriz. Sonuçlarımız yukarıdaki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir [150].

Solunum kas zayıflığını veya yorgunluğunu ortadan kaldırmak için alternatif yöntemler araştırılırken 1976 yılında sağlıklı kişiler üzerinde inspiratuar kas eğitiminin etkisi ile ilgili ilk çalışma yapıldı. O tarihten itibaren de bu konu ile ilgili çalışmaların sayısı artmıştır [151].

Solunum kas kuvvetindeki artışların dispnenin azalmasına, günlük yaşam aktivitelerinin iyileşmesine ve postoperatif pulmoner komplikasyonların azalmasına pozitif katkı sağladığı saptanmıştır [147]. Ness ve ark. (2020) 40 lösemili (30 eğitim – 10 kontrol) hastaya (en az 1 döngü kemoterapi almış) 4 hafta, haftada 5 gün inspiratuar kas eğitimi verişler (MİP%60-70) ve solunum kaslarına etkilerinin minimize olduğunu saptamışlardır [152].

De Macedo ve ark. (2010) akut lösemi tanısıyla tedavi edilen çocuklarda inspiratuar kas kuvvetini düzeltmek için inspiratuar kas eğitiminin etkili bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir. Akut lösemili 5 çocukta eğitimin sonunda MİP ve MEP değerlerinde %35 artış elde etmişlerdir [147].

Çalışmamızda uyguladığımız solunum kas eğitimi sonrası eğitim grubunda solunum fonksiyon parametrelerinde %FVC, %FEV₁, %PEF, MİP ve MEP değerlerinde, kontrol grubunda ise %FVC, %FEV₁, MİP ve MEP değerinde artış görüldü. Eğitim grubumuz da %PEF değerindeki artışın solunum mekaniklerinin düzelmesinden daha çok solunum kas kuvvetinin artışıyla ilgili olduğunu düşünüyoruz. Eğitim grubunda solunum kas kuvvetindeki artış, kontrol grubumuzdaki artıştan daha fazlaydı. PEF efora bağlı bir parametre olduğu için solunum kas kuvvetinin artması PEF değerinin de daha iyi olmasını sağlamış olabilir. Her iki grupta da solunum fonksiyon test parametrelerinde elde ettiğimiz değişimler literatürde ki gibi etkili

değişimler değildi. Sonuçlarımızdaki bu farklılığın solunum kas eğitim süresinin kısa olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda solunum kas kuvvetinde ise eğitim grubunda MIP değerlerinde %19,84, MEP değerinde %9,61; kontrol grubunda MIP değerinde %10,71, MEP değerinde %7,64'lük artışlar elde edildi. Grupları karşılaştırdığımızda eğitim grubunda hem MIP hem de MEP'deki değişimlerin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı. Eğitim grubundaki solunum kas kuvvetindeki gelişim daha fazla olmasına rağmen kontrol grubunda da gelişim elde ettik.

MIP değerindeki gelişim MEP değerindeki gelişimden daha fazlaydı. Çünkü inspiratuar kaslar iskelet kaslarına benzediği için uygun fizyolojik yükleme yapıldığında iskelet kaslarında olduğu gibi kuvvet artar. İspiratuar kas eğitiminde direkt inspiratuar kaslara yönelik bir kuvvetlendirme programı uygulandığından MIP değerinde daha fazla artış elde etmemiz şaşırtıcı değildir. Kontrol grubunda IMT dirençlerini arttırmadığımız halde MIP değerinde artış elde etmemiz minimal direnç bile olsa hastaların aynı göreve tekrarlı bir şekilde maruz kalmaları sonucunda kaslarda meydana gelen nöral düzelme kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda her iki gruba da MEP parametresi için herhangi bir kuvvetlendirme programı verilmedi. Ancak her iki grubumuzda da MEP değeri arttı. Bu artış eğitim grubumuzda daha fazlaydı. MEP değerindeki artışın IMT aletinin kullanımı sırasında düzenli olarak inspirasyon ve ekspirasyon manevralarının tekrarlanmış olması benzer etki yaratarak MEP değerinin artmasına neden olmuş olabilir. Eğitim grubu inspirasyon manevralarını sürekli artan bir dirence karşı yaptığı için eğitim grubunun MEP değerlerindeki artışın daha fazla olmasına olanak sağlamış olabilir.

5.2 Fonksiyonel Kapasite

Fonksiyonel kapasite kanserden kurtulan çocuklarda çoğunlukla bozuktur. Ayrıca çalışmalarda fonksiyonel kapasitenin azalmasının yanında arterial stiffness ve egzersize hemodinamik yanıtın bozulduğu da rapor edilmiştir. Ness ve ark (2020) çocukluk çağı kanserinden kurtulan 1041 yetişkinde egzersiz intoleransının kardiyak disfonksiyon, FEV₁, dispne, quadriceps kas kuvvetinde azalma ve yetersiz kalp hızı cevabı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [152].

Diyafram en önemli solunum kasıdır (inspiratuar kas). Fonksiyonel kapasite üzerinde önemli etkisi olduğu rapor edilmiştir. Çeşitli çalışmalar diyafram yorgunluğunun sempatik sinir aktivitesini arttırdığını, egzersiz yaparken periferik kan dolaşımını ekstremiteler kaslarından solunum kaslarına yer değiştirmesi nedeniyle egzersiz performansında azalma olduğu

göstermiştir. Ayrıca diyafram kasındaki yorgunluk nedeniyle nefes darlığı algısının oluşmasının egzersiz performansının azalmasında etkisi olduğu bulunmuştur. Önceki çalışmalarda kemoterapinin neden olduğu oksidatif stresin diyafram ve iskelet kaslarındaki kontraktıl ve yapısal proteinleri bozduğunu göstermiştir [153-157].

Mello ve ark. (2012) verilen İMT programlarının kas sempatik sinir aktivitesinde azalma ve yaşam kalitesindeki iyileşme ile ilişkili olarak maksimal fonksiyonel kapasitede klinik olarak anlamlı artışlara yol açacağını belirtmiştir. Ayrıca sonuçları solunum kas eğitiminin egzersiz toleransını, nörovasküler kontrolü ve kardiyak sempatik ve parasempatik düzenlemeyi iyileştireceğini gösterdi. Bu sonuçlar hastalar için bir biofeedback oluşturdu [158].

Green ve ark. (2013) bozulmuş solunum fonksiyonlarının, azalmış 6DYT mesafesi ile ilişkili olduğunu bulmuştur [159].

El-Nahas ve ark (2019). 30 lösemili hastaya 4 hafta, haftada 5 gün inspiratuar kas eğitimi yapmışlar ve 4 hafta sonunda çalışma grubunda %17,29'luk bir artış, kontrol grubunda %15,48 azalma saptamışlardır [160].

Çalışmamızda 8 haftalık inspiratuar kas eğitimi sonrasında 6 DYT mesafesinde eğitim grubunda %37,3'lük, kontrol grubunda %26,42'lik artış bulduk. Eğitim grubundaki artış, kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazlaydı. Solunum kas kuvvetindeki anlamlı artışlar ve solunum fonksiyon testindeki tüm parametrelerdeki minimal de olsa meydana gelen değişimlerin fonksiyonel kapasiteye olumlu olarak yansıdığını düşünüyoruz.

5.3 Yorgunluk

Yorgunluk, kanserin en sık görülen semptomlarından birisidir. Klinikte kendisini halsizlik ve egzersiz intoleransı olarak göstermektedir. Bu faktör sadece hastaların yaşam kalitesini engellemekle kalmaz aynı zamanda fiziksel aktiviteyi azaltacak hastanın tedavisinin kısıtlanmasına ve morbiditenin artmasına neden olur [161].

Kansere bağlı yorgunluk, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek ve hayatta kalma riskini azaltacak bir faktördür [161].

Toofle ve ark. (2017) 12 aylık 163 kanser hastasında farklı egzersiz modalitelerinin yorgunluk üzerine etkisini incelemişler. Egzersizin yorgunluğu azalttığını ve günlük yaşam aktivitelerine katılımın daha fazla olduğunu belirtmişlerdir [162]. Yorgunluğu en yüksek, canlılığı en düşük düzeyde olan hastaların bu eğitimden en fazla yarar gören hasta grubu olduğunu bildirmişlerdir.

Chang ve ark. (2013) Egzersiz ve fiziksel aktivitenin yorgunluk üzerindeki etkisini 6 çalışmadan oluşan sistematik derlemede incelemişler ve egzersiz eğitiminin yorgunluk düzeyini azalttığını rapor etmişlerdir [163]. Braam ve ark. (2017) çocukluk ALL tedavisi sırasında çocuklarda ve genç erişkinlerde bir egzersiz programından sonra genel olarak müdahale ve kontrol grupları arasında uyku/dinlenme veya bilişsel yorgunluk arasında bir fark bulamamışlardır [164].

Bhardway ve ark. (2017) Kanserli çocuklarda yorgunluğun kontrolü için non-farmakolojik yaklaşımları araştırdıkları sistematik derlemede masaj, egzersiz ve bakım non-farmakolojik yaklaşımların yorgunluk üzerine etkisinin kısıtlı olduğunu belirtmişlerdir [165].

Coombs ve ark. (2020) ALL'li çocuklarda 3 haftalık süpervize aerobik egzersiz programlarının tedavi sırasında ve sonrasında yorgunluğu önemli ölçüde azalttığını saptamışlardır [166]. El-Nahas ve ark. (2019) yorgun hastaların modu ne olursa olsun yeterli yoğunlukta egzersiz yapmaya teşvik edildiğinde günlük yaşam aktivitelerinde yorgunluk ve canlılık üzerinde olumsuz etkileri azaltabileceğini rapor etmişlerdir [160].

Çalışmamızda tedavi başlangıcında eğitim grubundaki 5 hastanın düşük düzeyde, 7 hastanın orta düzeyde; kontrol grubundaki 3 hastanın düşük düzeyde, 11 hastanın orta düzeyde yorgunluğu vardı. Solunum kas eğitimi sonrasında ise eğitim grubunda 12 hastanın düşük düzeyde, 1 hastanın orta düzeyde; kontrol grubunda ise 7 hastanın düşük düzeyde, 7 hastanın orta düzeyde yorgunluğu vardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık vermese de eğitim grubundaki hastalardaki yorgunluk düzeyi olumlu yönde yer değiştirmiştir. Sonucumuz literatürle uyumludur.

5.4 Yaşam Kalitesi

Çocukluk çağı kanserlerinde tedaviler sonucunda kanserden kurtulanlarda fiziksel ve psikososyal zayıflık oluşumu bildirmiştir [167]. İyileşme oranı yükselmiş olmasına rağmen, kanser potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalık olmaya devam etmektedir. Tedavi süresince çoğu çocuk birçok fiziksel yan etkiler yaşamaktadır. Ayrıca tedaviler sonucunda davranışsal ve duygusal sorunlar da tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada kanserli çocuklarda toplam yaşam kalitesi ortalama puanının 62.29 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, kadın cinsiyet ve daha genç yaş, artan tedavi yoğunluğu, uzun süreli hastaneye yatış ve yüksek hastane ziyaret

sıklığının daha kötü bir toplam yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir [167]. Herhangi bir türde aktif tedavi alan kanserli çocuk örneklemini içeren kesitsel bir çalışmada, birincil bakıcılar tarafından çocuğun fiziksel, duygusal ve sosyal yaşam kalitesi hakkında bilgi alınmıştır. Akut lenfoblastik lösemili çocukların yoğun kemoterapi tedavisi alırken fiziksel sağlıklarının daha iyi olduğunu ve kronik hastalığı olan bir kardeşe sahip olmanın kötü fiziksel yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Daha iyi duygusal sağlık, iyi prognoz, daha az yoğun kemoterapi tedavisi ve daha az hastane ziyaretleri ile ilişkilendirilirken, kız çocuklarında ve kronik hastalığı olan bir kardeşi olanlarda sosyal yaşam kalitesi daha düşük düzeyde saptanmıştır [168]. Kanada'da yürütülen başka bir çalışmada, katılımcı deneyimleri, pozitif ve negatif dualite kavramlarını yansıtmıştır. Araştırmaya göre fiziksel işleyişi sürdürmek ancak faaliyetlere katılma yeteneğini özlemek, izolasyonun ortasında aile ve arkadaşlarla yeni bir yakınlık düzeyi yaşamak öfke, üzüntü ve kalıcı endişe arasında pozitif olmaya çalışmak şeklinde kavramlar tanımlanmıştır [169]. Hegazy ve ark. (2019) araştırmasında çocukluk çağı kanserinde toplam yaşam kalitesi puanının 73.48 olduğunu ve yaşam kalitesi için nispeten iyi bir puan gibi görüldüğü belirtilmiştir [170]. Bu puanın çalışma grubunun yarısının düşük yoğunluklu kemoterapi tedavisi almasından kaynaklandığı bildirilmiştir. Kanserli çocuklarda yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmalardan yaşam kalitesi puanları Amerika Bileşik Devletlerinde 73.6, Endonezya'da 72.2, Çinli mandarin çocukluk çağı kanserli hastalarda 71.02 ve Lübnan'da 72.75 olarak belirtilmiştir [171-175]. Fakat kanser varlığı olan çocuklarda değerlendirilen yaşam kalitesi Mısır çalışmasında [166] 42.07 ve Pakistan çalışmasında 62.29 gibi çok daha düşük bir toplam yaşam kalitesi puanı bildirilmiştir [176].

Araştırmamızda da kanser tedavisi gören çocuklarda eğitim grubunda pediatrik yaşam kalitesi fiziksel, duygusal, sosyal ve okul alt boyutlarından sırasıyla $64,66 \pm 15,33$, $60,77 \pm 19,88$, $78,08 \pm 12,17$ ve $59,23 \pm 21,39$ puan aldı. Kontrol grubu pediatrik yaşam kalitesi fiziksel, duygusal, sosyal ve okul alt boyutlarından sırasıyla $67,19 \pm 15,83$, $63,93 \pm 15,71$, $77,86 \pm 15,90$ ve $60,71 \pm 16,97$ puan aldı. Vakalarımızın yaşam kalitesi için orta düzeyde değer aldıklarını söyleyebiliriz.

Çocukluk çağı kanser vakalarında yaşam kalitesi puanlarının çalışmalara göre farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu durumun kanser tipine ve alınan tedavi yoğunluğuna göre değişiklik gösterdiği düşünülmektedir [172].

Yapılan bir çalışmada fiziksel aktivite müdahalelerinin, hematopoietik kök hücre nakli sonrası 14. günde ve kanserli çocuk ve ergenlerde taburculuk sırasında, yoğun tedavi aşamasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi puanları üzerinde olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır [177].

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, ALL tedavisi gören çocuklarda ve genç erişkinlerde egzersiz müdahalelerinin tamamlanmasından sonra veya tanı konulduktan kısa bir süre sonra değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda anlamlı farklılık bulunmamıştır [164].

Santos ve ark. (2020) hastanede yatış sırasında kanserli çocuk ve ergenlerde egzersizin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerine ilişkin çoğu verinin anlamlı olmayan farklılıklar gösterdiğini bildirmiştir [178]. Hematopoietik kök hücre nakli uygulanan çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesi ile ilgili egzersiz müdahalelerinin faydaları, analiz sınırlı olduğu için net bir şekilde gösterilememiştir. Bununla birlikte, analiz edilen verilerle ilgili olarak olumlu yanıtlar gözlemlenmiştir [179].

Pediyatrik beyin tümörü hastalarının, 4 haftalık yatarak rehabilitasyon ve 12 haftalık bir yoga uygulamasından sonra yaşam kalitesi düzeylerinde anlamlı farklılıklar bildirilmiştir. Fakat 1 yıl sonra yapılan değerlendirmede egzersizin yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkisinin devam etmediği görülmüştür [166]. Başka bir çalışmada çocukluk çağında kanserden kurtulanlarda denetimli egzersiz müdahalelerinin yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmiştir [165]. Huang TT ve ark. (2011) egzersiz kapasitesindeki kayıpların sonucunda yaşam kalitesinin kötüleşebileceğini bildirmişlerdir [145].

Çalışmamızda 8 haftalık inspiratuar kas eğitimi sonrasında her iki grupta da sosyal alt boyut hariç anlamlı gelişmeler saptandı. Grupları karşılaştırdığımızda eğitim grubundaki duygusal alt boyuttaki değişimin daha fazla olduğu görüldü. Bu sonuç solunum kas kuvvetindeki artışın fonksiyonel kapasiteye yansımaları nedeniyle hastaların duygusal açıdan kendilerini daha iyi ve canlı hissetmesinden kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, çocukluk çağı kanseri geçirmiş olan hastalarda, solunum fonksiyon testi parametreleri etkilenmeden önce, solunum kas kuvvetinin azaldığını bu yüzden tedavi bitiminden hemen sonra erken dönemde verilecek solunum kas eğitiminin hastalardaki solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi parametrelerindeki düşüşü yavaşlatabileceğini hatta önleyebileceğini düşünüyoruz. Bu hastalarda erken dönemde solunum kas kuvvetinin değerlendirilip, kas kuvveti düşük olan hastalarda inspiratuar kas eğitiminin erken dönemde başlatılmasını öneriyoruz.

6. ÇALIŞMAMIZIN LİMİTASYONLARI

Bu çalışmanın potansiyel bir kısıtlaması egzersiz eğitiminin süresidir. Egzersiz eğitimlerinin solunum fonksiyon test parametreleri üzerinde etkisini gösterebilmesi için 12 haftalık bir eğitim süresinin olması önerilir. Bizim çalışmamızın daha kısa süre zarfında uygulanmış olması, inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyon testi parametreleri üzerine etkinliğini yansıtmada eksik kaldığını düşünüyoruz.

Çalışmamızın bir diğer limitasyonu power analizine uygun hasta sayısına sahip olmamıza rağmen çocukluk kanser vakalarında birbirinden farklı ve çok sayıda alt hastalık formunun olması nedeniyle çeşitlilik oluşturma adına daha fazla sayıda hasta alınamamasıdır.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma pediatrik kanser hastalarında inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemek amacıyla planlandı. Çalışmaya 30 hasta dâhil edildi. Eğitim grubundaki hastalara 8 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 2 kez 15'er dakika olacak şekilde, MİP değerinin %30'u alınarak solunum kas eğitimi verildi. Kontrol grubundaki hastalara 8 hafta boyunca, haftada 5 gün, günde 2 kez 15'er dakika olacak şekilde, İMT cihazının en düşük yükünde (9cmH₂O) olacak şekilde verildi. Çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar:

- İlk hipotezimiz olan pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyonları üzerine etkili olduğu varsayımını doğruladık. Her iki grupta da anlamlı gelişmeler elde edildi.
- İkinci hipotezimiz olan pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas eğitiminin fonksiyonel kapasite üzerine etkili olduğu varsayımını doğruladık. Her iki grupta da fonksiyonel kapasitede istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler elde edildi.
- Üçüncü hipotezimiz olan pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas eğitiminin solunum kas kuvveti üzerine etkili olduğu varsayımını doğruladık. Her iki grupta da fonksiyonel kapasitede istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler elde edildi.

- Dördüncü hipotezimiz olan pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas eğitiminin yorgunluk üzerine etkili olduğu varsayımı istatistiksel olarak doğrulanmasa da, hastaların %61'inin orta düzey olan yorgunluğunun eğitim sonrası düşük düzey olduğu bulunmuştur.
- Beşinci hipotezimiz olan pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas eğitiminin yaşam kalitesi üzerine etkili olduğu varsayımını doğruladık. Fiziksel, duygusal ve okula ilişkin yaşam kalitesi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler elde edildi.

Sonuç olarak tedavisi tamamlanmış pediatrik kanser hastalarına uygulanan inspiratuar kas eğitiminin; solunum kas kuvvetini arttırdığını, solunum fonksiyon testi parametrelerini pozitif anlamda iyileştirdiğini, fonksiyonel kapasite arttırdığını ve yaşam kalitesine olumlu yönde etkilediğini bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] **Gatta, G., Botta, L., Rossi, S., Aareleid, T., Bielska-Lasota M, Clavel J.** (2014). Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population based study. *Lancet Oncol*, 15(1):35-47.
- [2] **Fidler, MM., Reulen, RC., Winter, DL., Kelly, J., Jenkinson, HC., Skinner, R.** (2016). Long term cause specific mortality among 34 489 five year survivors of childhood cancer in Great Britain: population based cohort study. *Bmj*. 354:i4351.
- [3] **Pritchard-Jones, K., Pieters, R., Reaman, G. H., Hjorth, L., Downie, P., Calaminus, G., ... & Steliarova-Foucher, E.** (2013). Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries. *The lancet oncology*, 14(3), e95-e103.
- [4] **Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., ... & Hood, M.** (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*, 391(10125), 1023-1075.
- [5] **Bonaventure, A., Harewood, R., Stiller, C. A., Gatta, G., Clavel, J., Stefan, D. C., ... & Hood, M.** (2017). Worldwide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009, by subtype, age, and sex (CONCORD-2): a population-based study of individual data for 89 828 children from 198 registries in 53 countries. *The Lancet Haematology*, 4(5), e202-e217.
- [6] **Cleeland CS,** (2001), Cancer-related fatigue: new directions for research. *Introduction. Cancer.* ;92(6 Suppl):1657-61.
- [7] **Forsythe A, Kw on CS, Bell T, Smith TA, Arondekar B,** (2019): Health-related quality of life in acute myeloid leukemia patients not eligible for intensive chemotherapy: results of a systematic literature review. *Clinicoecon Outcomes Res.*;11:87-98.
- [8] **De Macêdo T M F , Campos T F , De França Mendes R E, França D C , Da Silva Chaves G S , Pinto De Mendonça K M P ,(2014) :** Pulmonary function of children with acute leukemia in maintenance phase of chemotherapy, *Rev. paul. pediatri.* vol.32 no.4 São Paulo Dec. 2014 ISSN 0103-0582.
- [9] **Gosselink, R., Vos, J. De, Heuvel, S. P. Van Den, & Segers, J.** (2011). Impact of inspiratory muscle training in, *37(2)*, 416–425.
- [10] **Yildirim, H., Yildirim, A., Diniz, G., AKTAŞ, S., & Vergin, C.** (2019). Childhood Malign Solid Soft Tissue Sarcomas; Diagnostic, Histopathological and Molecular Approach. *IZMIR DR BEHCET UZ COCUK HASTANESI DERGISI*, 9(1).
- [11] **Schüz, J., & Roman, E.** (2020). Childhood cancer: A global perspective. *Cancer Epidemiology*.
- [12] **Glatt, D., Hughes, C., McCarthy, O., O'Shea, F., Brougham, M. F., Wilson, D. C., & Iniesta, R. R.** (2020). Nutritional screening and assessment of paediatric cancer patients: a quality improvement project (baseline results). *Clinical nutrition ESPEN*, 38, 242-252.
- [13] **Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B., & Kaatsch, P.** (2005). International classification of childhood cancer. *Cancer*, 103(7), 1457-1467.

- [14] **Kutluk, M. T., & Yeşilipek, A.** (2021). Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG & TPHD).
- [15] **Ward, E., & Evans, J.** (2020). Childhood cancers and immunodeficiency syndromes. *Clinical Paediatric Dietetics*, 371-392.
- [16] **Bleyer, W. A., Barr, R. D., Ries, L., Whelan, J., & Ferrari, A. (Eds.).** (2007). *Cancer in adolescents and young adults* (pp. 71-81). Berlin, Germany:: Springer.
- [17] **Jager-Wittenaar, H., & Ottery, F. D.** (2017). Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 20(5), 322-329.
- [18] **An, Q., Fan, C. H., & Xu, S. M.** (2017). Current views of common pediatric cancers-an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(4 Suppl), 20-24.
- [19] **Lupo, P. J., Spector, L. G., O'Brien, S., Schiffman, J. D., & Hettmer, S.** (2021). Epidemiology of bone and soft tissue sarcomas. *Sarcomas of Bone and Soft Tissues in Children and Adolescents*, 1-16.
- [20] **Casciato DA LB.** (2004). Klinik Onkoloji El Kitabı. 4 ed: Palme.
- [21] **Pizzo, P. A., & Poplack, D. G.** (2015). *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [22] **De Nully Brown, P., Olsen, J. H., Hertz, H., Carstensen, B., & Bautz, A.** (1995). Trends in survival after childhood cancer in Denmark, 1943-87: a population-based study. *Acta Paediatrica*, 84(3), 316-324.
- [23] **Ward, Z. J., Yeh, J. M., Bhakta, N., Frazier, A. L., Girardi, F., & Atun, R.** (2019). Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *The Lancet Oncology*, 20(7), 972-983.
- [24] **The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017:** an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Oncol.* 2019;20(9):1211-25.
- [25] **Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., & Thun, M. J.** (2009). Cancer statistics, 2009. *CA: a cancer journal for clinicians*, 59(4), 225-249.
- [26] **Baade, P. D., Youlten, D. R., Valery, P. C., Hassall, T., Ward, L., Green, A. C., & Aitken, J. F.** (2010). Population-based survival estimates for childhood cancer in Australia during the period 1997–2006. *British journal of cancer*, 103(11), 1663-1670.
- [27] **Nakata, K., Ito, Y., Magadi, W., Bonaventure, A., Stiller, C. A., Katanoda, K., ... & Rachet, B.** (2018). Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: a population-based study (1993-2010). *Cancer science*, 109(2), 422-434.
- [28] **Smith, M. A., Seibel, N. L., Altekruse, S. F., Ries, L. A., Melbert, D. L., O'Leary, M., ... & Reaman, G. H.** (2010). Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *Journal of clinical oncology*, 28(15), 2625-2634.
- [29] **Chintagumpala, M., Gajjar, A.** (2015). Brain tumors. *Pediatr Clin North Am.* 62(1):167-78.
- [30] **Allen, CE., Kelly, KM., Bollard, CM.** (2015). Pediatric lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 62(1):139-65.

- [31] **Rodriguez-Galindo, C., Orbach, DB., VanderVeen, D.** (2015). Retinoblastoma. *Pediatr Clin North Am.* 62(1):201-23.
- [32] **Tierens, A., Bjørklund, E., Siitonen, S., Marquart, H. V., Wulff-Juergensen, G., Pelliniemi, T. T., ... & Abrahamsson, J.** (2016). Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *British journal of haematology*, 174(4), 600-609.
- [33] **Linabery, AM., Ross, JA.** (2008). Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer.* 113(9):2575-96.
- [34] **Stiller, CA., Pritchard, J., Steliarova-Foucher, E.** (2006). Liver cancer in European children: incidence and survival, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European journal of cancer.*;42(13):2115-23.
- [35] **Mogensen, H., Modig, K., Tettamanti, G., Talback, M., Feychting, M.** (2016). Socioeconomic differences in cancer survival among Swedish children. *British journal of cancer.*, 114(1):118-24.
- [36] **Tolkkinen, A., Madanat-Harjuoja, L., Taskinen, M., Rantanen, M., Malila, N., Pitkaniemi, J.** (2018). Impact of parental socioeconomic factors on childhood cancer mortality: a population-based registry study. *Acta Oncol.*;57(11):1547-55.
- [37] **Adam, M., Rueegg, CS., Schmidlin, K., Spoerri, A., Niggli, F., Grotzer, M.** (2016). Socioeconomic disparities in childhood cancer survival in Switzerland. *International journal of cancer Journal international du cancer*;138(12):2856-66.
- [38] **Simone, JV.** (2006). History of the treatment of childhood ALL: a paradigm for cancer cure. *Best practice & research Clinical haematology*, 19(2):353-9.
- [39] **Pritchard-Jones, K., Dixon-Woods, M., Naafs-Wilstra, M., Valsecchi, MG.** (2008). Improving recruitment to clinical trials for cancer in childhood. *Lancet Oncol.*;9:392-99
- [40] **Tierens, A., Bjorklund, E., Siitonen, S., Marquart, HV., Wulff-Juergensen, G., Pelliniemi, TT.** (2016). Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. *British journal of haematology.* 174(4):600-9.
- [41] **Northcott, PA., Robinson, GW., Kratz, CP., Mabbott, DJ., Pomeroy, SL., Clifford, SC.** (2019). Medulloblastoma. *Nature reviews Disease primers.*;5(1):11.
- [42] **Green, DM., Kun, LE., Matthay, KK., Meadows, AT., Meyer, WH., Meyers, P.** (2013). Relevance of historical therapeutic approaches to the contemporary treatment of pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*, 60(7):1083-94.
- [43] **Gosiengfiao, Y., Reichek, J., Walterhouse, D.** (2012). What is New in Rhabdomyosarcoma Management in Children? *Pediatr Drugs.* 14(6):389-400.
- [44] **Baliga, S., Yock, TI.** (2019). Proton beam therapy in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 31(1):28-34.
- [45] **Gibson, TM., Mostoufi-Moab, S., Stratton, KL., Leisenring, WM, Barnea, D., Chow, EJ.** (2018). Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970–99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *The Lancet Oncology*, 19(12):1590-601.

- [46] **Mulrooney, DA., Hyun, G., Ness, KK., Bhakta, N., Pui, C-H., Ehrhardt, MJ.** (2019). The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *The Lancet Haematology*, 6(6):e306-e16.
- [47] **Hasle, H., Kaspers, GJ.** (2017). Strategies for reducing the treatment-related physical burden of childhood acute myeloid leukaemia - a review. *British journal of haematology*, 176(2):168-78.
- [48] **Aminkeng, F., Bhavsar, AP., Visscher, H., Rassekh, SR., Li, Y., Lee, JW.** (2015). A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. *Nature genetics*, 47(9):1079-84.
- [49] **Skou, AS., Tranebjaerg, L., Jensen, T., Hasle, H.** (2014). Mitochondrial 12S ribosomal RNA A1555G mutation associated with cardiomyopathy and hearing loss following high-dose chemotherapy and repeated aminoglycoside exposure. *The Journal of pediatrics*, 164(2):413-5.
- [50] **Erdmann, F., Feychting, M., Mogensen, H., Schmiegelow, K., Zeeb, H.** (2019). Social Inequalities Along the Childhood Cancer Continuum: An Overview of Evidence and a Conceptual Framework to Identify Underlying Mechanisms and Pathways. *Front Public Health*, 7:84.
- [51] **Njuguna, F., Mostert, S., Slot, A., Langat, S., Skiles, J., Sitaresmi, MN.** (2014). Abandonment of childhood cancer treatment in Western Kenya. *Archives of disease in childhood*, 99(7):609-14.
- [52] **Leiper, A. D., Stanhope, R., Preece, M. A., Grant, D. B., & Chessells, J. M.** (1988). Precocious or early puberty and growth failure in girls treated for acute lymphoblastic leukaemia. *Hormone Research in Paediatrics*, 30(2-3), 72-76.
- [53] **Goodwin, T., Elizabeth Oosterhuis, B., Kiernan, M., Hudson, M. M., & Dahl, G. V.** (2007). Attitudes and practices of pediatric oncology providers regarding fertility issues. *Pediatric blood & cancer*, 48(1), 80-85.
- [54] **Mulder, R. L., Font-Gonzalez, A., Hudson, M. M., Van Santen, H. M., Loeffen, E. A., Burns, K. C., ... & Verhaak, C.** (2021). Fertility preservation for female patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*, 22(2), e45-e56.
- [55] **Brandt, J. S., Cruz Ithier, M. A., Rosen, T., & Ashkinadze, E.** (2019). Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: a review of the literature. *Prenatal diagnosis*, 39(2), 81-87.
- [56] **Leerink, J. M., de Baat, E. C., Feijen, E. A., Bellersen, L., van Dalen, E. C., Grotenhuis, H. B., ... & Kremer, L. C.** (2020). Cardiac disease in childhood cancer survivors: risk prediction, prevention, and surveillance: JACC CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncology*, 2(3), 363-378.
- [57] **Bates, J. E., Howell, R. M., Liu, Q., Yasui, Y., Mulrooney, D. A., Dhakal, S., ... & Constine, L. S.** (2019). Therapy-related cardiac risk in childhood cancer survivors: an analysis of the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 37(13), 1090.

- [58] **Bansal, N., Blanco, J. G., Sharma, U. C., Pokharel, S., Shisler, S., & Lipshultz, S. E.** (2020). Cardiovascular diseases in survivors of childhood cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, 39, 55-68.
- [59] **Wolf, C. M., Reiner, B., Kühn, A., Hager, A., Müller, J., Meierhofer, C., ... & Weil, J.** (2020). Subclinical cardiac dysfunction in childhood cancer survivors on 10-years follow-up correlates with cumulative anthracycline dose and is best detected by cardiopulmonary exercise testing, circulating serum biomarker, speckle tracking echocardiography, and tissue Doppler imaging. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 123.
- [60] **Khanna, A., Pequeno, P., Gupta, S., Thavendiranathan, P., Lee, D. S., Abdel-Qadir, H., & Nathan, P. C.** (2019). Increased risk of all cardiovascular disease subtypes among childhood cancer survivors: population-based matched cohort study. *Circulation*, 140(12), 1041-1043.
- [61] **Song, N., Li, Z., Qin, N., Howell, C. R., Wilson, C. L., Easton, J., ... & Wang, Z.** (2020). Shortened Leukocyte Telomere Length Associates with an Increased Prevalence of Chronic Health Conditions among Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Telomere and Health Conditions in Childhood Cancer Survivors. *Clinical Cancer Research*, 26(10), 2362-2371.
- [62] **Zamorano, J. L., Gottfridsson, C., Asteggiano, R., Atar, D., Badimon, L., Bax, J. J., ... & Minotti, G.** (2020). The cancer patient and cardiology. *European journal of heart failure*, 22(12), 2290-2309.
- [63] **Yeh, J. M., Ward, Z. J., Chaudhry, A., Liu, Q., Yasui, Y., Armstrong, G. T., ... & Diller, L.** (2020). Life expectancy of adult survivors of childhood cancer over 3 decades. *JAMA oncology*, 6(3), 350-357.
- [64] **Dietz, A. C., Seidel, K., Leisenring, W. M., Mulrooney, D. A., Tersak, J. M., Glick, R. D., ... & Termuhlen, A. M.** (2019). Solid organ transplantation after treatment for childhood cancer: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Oncology*, 20(10), 1420-1431.
- [65] **Zahnreich, S., & Schmidberger, H.** (2021). Childhood cancer: occurrence, treatment and risk of second primary malignancies. *Cancers*, 13(11), 2607.
- [66] **Hayek, S., Gibson, T. M., Leisenring, W. M., Guida, J. L., Gramatges, M. M., Lupo, P. J., ... & Ness, K. K.** (2020). Prevalence and predictors of frailty in childhood cancer survivors and siblings: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 38(3), 232.
- [67] **Kooijmans, E. C., Bökenkamp, A., Tjahjadi, N. S., Tettero, J. M., van Dulmen-den Broeder, E., van der Pal, H. J., & Veening, M. A.** (2019). Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- [68] **Filbin, M., & Monje, M.** (2019). Developmental origins and emerging therapeutic opportunities for childhood cancer. *Nature medicine*, 25(3), 367-376.
- [69] **Waguespack, S. G.** (2019). Thyroid sequelae of pediatric cancer therapy. *Hormone Research in Paediatrics*, 91(2), 104-117.
- [70] **Pluimakers, V. G., van Waas, M., Neggers, S. J. C. M. M., & van den Heuvel-Eibrink, M. M.** (2019). Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. *Critical reviews in oncology/hematology*, 133, 129-141.

- [71] **Furdova, A., & Sekac, J.** (2019). Secondary Malignancies in Adulthood and after Retinoblastoma Treatment in Childhood. In *Retinoblastoma-past, present and future*. IntechOpen.
- [72] **Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., Jemal, A.** (2014). Childhood and adolescent cancer statistics. *CA Cancer J. Clin*, 64, 83–103.
- [73] **Miller, K.D., Fidler-Benaoudia, M., Keegan, T.H., Hipp, H.S., Jemal, A., Siegel, R.L.** (2020). Cancer statistics for adolescents and young adults. *CA Cancer J. Clin*, 70, 443–459.
- [74] **Morales, J.S., Valenzuela, P.L., Rincón-Castanedo, C., Santos-Lozano, A., Fiuza-Luces, C., Lucia, A.** (2019). Is health status impaired in childhood cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 142, 94–118.
- [75] **Oeffinger, K.C., Mertens, A.C., Sklar, C.A., Kawashima, T., Hudson, M.M., Meadows, A.T., Friedman, D.L., Marina, N., Hobbie, W., Kadan-Lottick, N.S.** (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 355, 1572–1582.
- [76] **Tigay, J.H., Baggott, C., Dodd, M., Kennedy, C., Marina, N., Miaskowski, C.** (2009). Multiple symptoms in pediatric oncology patients: A systematic review. *J. Pediatr. Oncol. Nurs*, 26, 325–339.
- [77] **Beulertz, J., Bloch, W., Prokop, A., Rustler, V., Fitzen, C., Herich, L., Streckmann, F., Baumann, F.T.** (2016). Limitations in ankle dorsiflexion range of motion, gait, and walking efficiency in childhood cancer survivors. *Cancer Nurs*, 39, 117–124.
- [78] **Gilchrist, L.S., Tanner, L.R.** (2018). Short-term recovery of balance control: Association with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pediatric oncology. *Pediatr. Phys. Ther*, 30, 119–124.
- [79] **Ness, K.K., Jones, K.E., Smith, W.A., Spunt, S.L., Wilson, C.L., Armstrong, G.T., Srivastava, D.K., Robison, L.L., Hudson, M.M., Gurney, J.G.** (2013). Chemotherapy-related neuropathic symptoms and functional impairment in adult survivors of extracranial solid tumors of childhood: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil*, 94, 1451–1457.
- [80] **Kesting, S.V., Götte, M., Seidel, C.C., Rosenbaum, D., Boos, J.** (2015). Motor performance after treatment for pediatric bone tumors. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 37, 509–514.
- [81] **Spathis, A., Hatcher, H., Booth, S., Gibson, F., Stone, P., Abbas, L., Barclay, M., Brimicombe, J., Thiemann, P., McCabe, M.G.** (2017). Cancer-related fatigue in adolescents and young adults after cancer treatment: Persistent and poorly managed. *J. Adolesc. Young Adult Oncol*, 6, 489.
- [82] **Götte, M., Kesting, S., Winter, C., Rosenbaum, D., Boos, J.** (2014). Comparison of self-reported physical activity in children and adolescents before and during cancer treatment. *Pediatr. Blood Cancer*, 61, 1023–1028.
- [83] **Mizrahi, D., Wakefield, C.E., Simar, D., Ha, L., McBride, J., Field, P., Cohn, R.J., Fardell, J.E.** (2020). Barriers and enablers to physical activity and aerobic fitness deficits among childhood cancer survivors. *Pediatr. Blood Cancer*, 67, e28339.
- [84] **Braam, K.I., van Dijk-Lokkart, E.M., Kaspers, G.J.L., Takken, T., Huisman, J., Bierings, M.B., Merks, J.H.M., van de Heuvel-Eibrink, M.M., van Dulmen-den**

- Broeder, E., Veening, M.A.** (2016). Cardiorespiratory fitness and physical activity in children with cancer. *Support. Care Cancer*, 24, 2259–2268.
- [85] **Nielsen, M.K.F., Christensen, J.F., Frandsen, T.L., Thorsteinsson, T., Andersen, L.B., Christensen, K.B., Wehner, P.S., Hasle, H., Adamsen, L.Ø., Schmiegelow, K.** (2020). Effects of a physical activity program from diagnosis on cardiorespiratory fitness in children with cancer: A national non-randomized controlled trial. *BMC Med*, 18, 175.
- [86] **Stössel, S., Neu, M.A., Wingerter, A., Bloch, W., Zimmer, P., Paret, C., El Malki, K., Baumann, F.T., Russo, A., Henninger, N.** (2020). Benefits of exercise training for children and adolescents undergoing cancer treatment: Results from the randomized controlled MUCKI Trial. *Front. Pediatr.* 8, 243.
- [87] **Saultier, P., Vallet, C., Hamidou, Z., Gentet, J., Barlogis, V., Curtillet, C., Verschuur, A., Revon-riviere, G., Galambrun, C., Chambost, H.** (2021). A randomized trial of physical activity in children and adolescents with cancer. *Cancers*, 13, 121.
- [88] **Long, T.M., Rath, S.R., Wallman, K.E., Howie, E.K., Straker, L.M., Bullock, A., Walwyn, T.S., Gottardo, N.G., Cole, C.H., Choong, C.S.** (2018). Exercise training improves vascular function and secondary health measures in survivors of pediatric oncology related cerebral insult. *PLoS ONE*, 13, e0201449.
- [89] **Cox, E., Bells, S., Timmons, B.W., Laughlin, S., Bouffet, E., de Medeiros, C., Beera, K., Harasym, D., Mabbott, D.J.** (2020). A controlled clinical crossover trial of exercise training to improve cognition and neural communication in pediatric brain tumor survivors. *Clin. Neurophysiol*, 131, 1533–1547.
- [90] **Krull, M.R., Howell, C.R., Partin, R.E., Lanctot, J., Phipps, S., Klosky, J.L., Carney, G., Mulrooney, D.A., Robison, L.L., Hudson, M.M.** (2020). Protein supplementation and resistance training in childhood cancer survivors. *Med. Sci. Sports Exerc*, 52, 2069–2077.
- [91] **Senn-Malashonak, A., Wallek, S., Schmidt, K., Rosenhagen, A., Vogt, L., Bader, P., Banzer, W.** (2019). Psychophysical effects of an exercise therapy during pediatric stem cell transplantation: A randomized controlled trial. *Bone Marrow Transpl*, 54, 1827–1835.
- [92] **Chamorro-Viña, C., Valentín, J., Fernández, L., González-Vicent, M., Pérez-Ruiz, M., Lucía, A., Culos-Reed, S.N., Díaz, M.Á., Pérez-Martínez, A.** (2017). Influence of a moderate-intensity exercise program on early NK cell immune recovery in pediatric patients after reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation. *Integr. Cancer Ther.* 16, 464–472.
- [93] **Van Dijk-Lokkart, E.M., Braam, K.I., van Dulmen-den Broeder, E., Kaspers, G.J.L., Takken, T., Grootenhuis, M.A., Streng, I.C., Bierings, M., Merks, J.H., van den Heuvel-Eibrink, M.M.** (2016). Effects of a combined physical and psychosocial intervention program for childhood cancer patients on quality of life and psychosocial functioning: Results of the QLIM randomized clinical trial. *Psychooncology*, 25, 815–822.
- [94] **Makinen, L., Makiperna, A., Rautonen, J., Heino, M., Pyrhonen, S., Laitinen, L.A., Simes, M.A.** (1990). Long-term Cardiac Sequelae After Treatment. *Cancer*, 65, 1913–1917.

- [95] **Butler, JE.** (2007). Drive to the human respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;159(2):115-26.
- [96] **Gea, J., Casadevall, C., Pascual, S., Orozco-Levi, M., Barreiro, E.** (2012). Respiratory diseases and muscle dysfunction. *Expert Rev Respir Med.* 6(1):75-90.
- [97] **Ratnovsky, A., Elad, D., Halpern, P.** (2008). Mechanics of respiratory muscles. *Respir Physiol Neurobiol.* 163(1):82-9.
- [98] **Laghi, F., Tobin, MJ.** (2003). Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(1):10-48.
- [99] **[Man WD, Kyroussis D, Fleming TA, Chetta A, Harraf F, Mustafa N, et al.** Cough gastric pressure and maximum expiratory mouth pressure in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6):714-7.
- [100] **Marcelino AM, Cunha DA, Cunha RA, Silva HJ.** Respiratory muscle strength in asthmatic children. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2012;16(4):492-6.
- [101] **Rosa GJ, Schivinski CI.** Assessment of respiratory muscle strength in children according to the classification of body mass index. *Rev Paul Pediatr.* 2014;32(2):250-5.
- [102] **Bourke SC.** Respiratory involvement in neuromuscular disease. *Clin Med.* 2014;14(1):72-5.
- [103] **Jong W, Van Aalderen W, Kraan J, Koeter G, Van der Schans C.** Inspiratory muscle training in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2001;95(1):31-6.
- [104] **Lima EVNCL, Lima WL, Nobre A, Santos AM, Brito LMO, Costa MRS.** Inspiratory muscle training and respiratory exercises in children with asthma. *J Bras Pneumol.* 2008;34(8):552-8.
- [105] **Félix E, Gimenes AC, Costa-Carvalho BT.** Effects of inspiratory muscle training on lung volumes, respiratory muscle strength, and quality of life in patients with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(3):238-44.
- [106] **Casas A, Pavia J, Maldonado D.** [Respiratory muscle disorders in chest wall diseases]. *Arch Bronconeumol.* 2003;39(8):361-6.
- [107] **Silveira JM, Gastaldi AC, Boaventura CM, Souza HC.** Inspiratory muscle training in quadriplegic patients. *J Bras Pneumol.* 2010;36(3):313-9.
- [108] **Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, Clini EM.** Respiratory muscles training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(1):19-25.
- [109] **Plentz RDM, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Ferreira JB, Dal Lago P.** Treinamento muscular inspiratório em pacientes com insuficiência cardíaca: metanálise de estudos randomizados. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):762-71.
- [110] **Bower, J. E., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Kwan, L., Breen, E. C., & Cole, S. W.** (2011). Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of clinical oncology*, 29(26), 3517-3522.
- [111] **Saligan, L. N., Olson, K., Filler, K., Larkin, D., Cramp, F., Sriram, Y., ... & Mustian, K.** (2015). The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Supportive Care in Cancer*, 23(8), 2461-2478.
- [112] **Gutstein, H. B.** (2001). The biologic basis of fatigue. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 92(S6), 1678-1683.

- [113] **Barsevick, A., Frost, M., Zwinderman, A., Hall, P., & Halyard, M.** (2010). I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Quality of Life Research*, 19(10), 1419-1427.
- [114] **Sleight, A. G., Crowder, S. L., Skarbinski, J., Coen, P., Parker, N. H., Hoogland, A. I., ... & Jim, H. S.** (2022). A new approach to understanding cancer-related fatigue: leveraging the 3p model to facilitate risk prediction and clinical care. *Cancers*, 14(8), 1982.
- [115] **O'Higgins, C. M., Brady, B., O'Connor, B., Walsh, D., & Reilly, R. B.** (2018). The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. *Supportive Care in Cancer*, 26, 3353-3364.
- [116] **Erickson, J. M., Beck, S. L., Christian, B., Dudley, W. N., Hollen, P. J., Albritton, K., Godder, K.** (2010). Patterns of fatigue in adolescents receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 37, 444-455.
- [117] **Ameringer, S., Elswick, R. K., Shockey, D. P., & Dillon, R.**(2013). A pilot exploration of symptom trajectories in adolescents with cancer during chemotherapy. *Cancer Nursing*, 36, 60-71.
- [118] **Hooke, M. C., & Linder, L. A.** (2019). Symptoms in children receiving treatment for cancer—part I: fatigue, sleep disturbance, and nausea/vomiting. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 36(4), 244-261.
- [119] **Bower, J. E., Ganz, P. A., Tao, M. L., Hu, W., Belin, T. R., Sepah, S., ... & Aziz, N.** (2009). Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(17), 5534-5540.
- [120] **Thambiraj, J., Kirshbaum, M. N., Liu, X. L., Waheed, N., & Valery, P. C.** (2022). “You feel different in your body”: Experiences of fatigue among children undergoing radiotherapy for cancer treatment. *Journal of Pediatric Nursing*, 67, 7-14.
- [121] **Tomlinson, D, Baggott, C., Dix, D., Gibson, P., Hyslop, S., Johnston, D. L., ... & Kuczynski, S.** (2019). Severely bothersome fatigue in children and adolescents with cancer and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Supportive Care in Cancer*, 1-7.
- [122] **Duran, J., Bravo, L., Torres, V., Craig, A., Heidari, J., Adlard, K., ... & Jacob, E.** (2020). Quality of life and pain experienced by children and adolescents with cancer at home following discharge from the hospital. *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 42(1), 46-52.
- [123] **Linder, L. A., Newman, A., Carney, K. M. B., Wawrzynski, S., Stegenga, K., Chiu, Y. S., ... & Altizer, R.** (2022). Symptoms and daily experiences reported by children with cancer using a game-based app. *Journal of Pediatric Nursing*, 65, 33-43.
- [124] **McCulloch, R., Hemsley, J., & Kelly, P.** (2018). Symptom management during chemotherapy. *Paediatrics and child health*, 28(4), 189-195.
- [125] **Walter, L. M., Nixon, G. M., Davey, M. J., Downie, P. A., & Horne, R. S.** (2015). Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. *Sleep medicine reviews*, 24, 71-82.
- [126] **Chiang, J. A., Feghali, P. T., Saavedra, A., & Whitaker, A. M.** (2022). Effects of sleep disturbance on neuropsychological functioning in patients with pediatric brain tumor. *Exercise training in cancer survivors. Current Oncology Reports*, 18(6), 1-9.

- [127] **Panzini RG, Mosqueiro BP, Zimpel RR, Bandeira DR, Rocha NS, Fleck MP.** Quality-of-life and spirituality. *Int Rev Psychiatry* 29(3):263–82, 2017.
- [128] **Canarlan H, Ahmetoğlu E.** Engelli çocuğa sahip ailelerin yaşam kalitesinin incelenmesi. *Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimleri Dergisi* 17(1):13–31, 2015.
- [129] **Miller, M. R., Hankinson, J. A. T. S., Brusasco, V., Burgos, & Jensen, R.** (2005). Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*, 26(2), 319-338.
- [130] **European, R. S., & American Thoracic Society.** (2002). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(4), 518.
- [131] **ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.** (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111-117.
- [132] **Mendoza, T. R., Wang, X. S., Cleeland, C. S., Morrissey, M., Johnson, B. A., Wendt, J. K., & Huber, S. L.** (1999). The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85(5), 1186-1196.
- [133] **Çınar, D.** (2000). Tip 2 Diyabet Hastalarında Kronik Hastalıkların Tedavisinde Fonksiyonel Değerlendirme-Yorgunluk Ölçeği’Nin Türkçe Versiyonunun Geçerlik Ve Güvenilirlik Çalışması (Master's thesis, Hasan Kalyoncu Üniversitesi).
- [134] **Varni, J. W., Seid, M. ve Rode, C. A.** (1999) The PedsQL: measurement model for the Pediatric Quality of Life Inventory. *Med Care*, 37, 126-139.
- [135] **Sönmez S, Başbakkal Z** (2004). 1. Sağlıkta Yaşam Kalitesi Sempozyumu Özet Kitabı [Summary Book for Quality of Life in Healthcare Symposium]. In: PedsQL 4.0 geçerlilik ve güvenilirlik çalışması [validity and reliability study]. Manisa, 80.
- [136] **Memik N, Ağaoğlu B, Çoşkun A.** Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 13-18 Yaş Ergen Formunun Geçerlik ve Güvenilirliği (2007)
- [137] **Uysal İ, Kılıç A.** (2021) Normal Distribution Dilemma *Anadolu Journal Of Educational Sciences International* 12(1), 220-248
- [138] **Antwi G O, Jayawardene W, Lohrmann D K, Mueller E L.** Physical activity and fitness among pediatric cancer survivors: A meta-analysis of observational studies. *Support. Care Cancer* 2019, 27, 3183–3194.
- [139] **West S.L, Banks, L, Schneiderman, J.E.; Caterini, J.E.; Stephens, S.; White, G.; Dogra, S.; Wells, G.D.** Physical activity for children with chronic disease; a narrative review and practical applications. *BMC Pediatr.* 2019, 19, 12.
- [140] **WHO.** Childhood Cancer; WHO: Geneva, Switzerland, 2021.
- [141] **NCI.** Childhood Cancers; NCI: Rockville Pike, MD, USA, 2022.
- [142] **Braam, K.I.; van der Torre, P.; Takken, T.; Veening, M.A.; van Dulmen-den Broeder, E.; Kaspers, G.J.** Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, 3, CD008796.
- [143] **Morales, J.S.; Valenzuela, P.L.; Velazquez-Diaz, D.; Castillo-Garcia, A.; Jimenez-Pavon, D.; Lucia, A.; Fiuza-Luces, C.** Exercise and Childhood Cancer-A Historical Review. *Cancers* 2021, 14, 82.

- [144] **Langer D, Webb K, Elbehairy A, Neder A, Dudgeon D, O'Donnell D.** Dyspnea and exercise intolerance in breast cancer survivors: the role of inspiratory muscle weakness. *Eur Respir J* 2015;46: PA4816.
- [145] **Huang TT Hudson MM et al.** Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer A systemic Review. *Chest* 2011;140: 881-901.
- [146] **Fernande de Macedo TM, Compos TF, Mendes REF, et al.** Pulmonary function of children with acute leukemia in maintenance phase of chemotherapy. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32(4):320-325
- [147] **Warner JT, Bell W, Webb DKH, Gregory JW.** Relationship between cardiopulmonary response to exercise and adiposity in survivors of childhood malignancy. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 76: 298-303.
- [148] **De Macedo TM, Oliveira KM, Melo JB, Medeiros MG, Medeiros Filho WC, Ferreira GM et al.** Inspiratory muscle training in patients with acute leukemia: preliminary results. *Rev Paul Pediatr* 2010;28:352-8.
- [149] **Oliveira KM, de Macêdo TM, Borja RO, Nascimento RA, Medeiros Filho WC, Campos TF et al.** Respiratory muscle strength and thoracic mobility in children and adolescents with acute leukemia and healthy school students. *Rev Bras de Cancerol* 2011;57:511-7.25. Evans JA, Whitelaw.
- [150] **Gosselink, R., Vos, J. De, Huevel, S.P. Van Den, & Segers, J.** (2011). Impact of inspiratory muscle training in, 37(2), 416-425
- [151] **Pilarski JQ, Leiter JC, Fregosi RF.** Muscles of breathing: development, function, and patterns of activation. *Compr Physiol.* 2019;9(3):1025–1080. doi:10.1002/cphy.c180008.
- [152] **Ness KK, Plana JC, Joshi VM, et al.** Exercise intolerance, mortality, and organ system impairment in adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):29–42. doi:10.1200/JCO.19.01661.
- [153] **Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG.** Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984;39:535-8.
- [154] **Welch JF, Archiza B, Guenette JA, West CR, Sheel AW.** Effect of diaphragm fatigue on subsequent exercise tolerance in healthy men and women. *J Appl Physiol* (1985)). 2018;125(6):1987–1996. doi:10.1152/jappphysiol.00630.2018.
- [155] **Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ, Dempsey JA.** Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *J Physiol.* 2000;529(2):493–504. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.00493.x.
- [156] **Boyle KG, Mitchell RA, Ramsook AH, et al.** The effect of diaphragm fatigue on the multidimensional components of dyspnoea and diaphragm electromyography during exercise in healthy males. *J Physiol.* 2020;598(15):3223–3237. doi:10.1113/JP279755.
- [157] **Scheede-Bergdahl C, Jagoe RT.** After the chemotherapy: potential mechanisms for chemotherapy-induced delayed skeletal muscle dysfunction in survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Front Pharmacol.* 2013;4:49 doi:10.3389/fphar.2013. 00049.

- [158] **Mello, P. R., Guerra, G. M., Borile, S., Rondon, M. U., Alves, M. J., Negrão, C. E. Consolimcolombo, F. M.** (2012). Inspiratory Muscle Training Reduces Sympathetic Nervous Activity and Improves Inspiratory Muscle Weakness and Quality of Life in Patients With Chronic Heart Failure, *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 32(5).255–261.
- [159] **Green, D.M., Lange, J.M., Qu, A., et al.,** 2013. Pulmonary disease after treatment for wilms tumor: a report from the national wilms tumor long-term follow-up study: pulmonary disease and wilms tumor. *Pediatr. Blood Cancer* 60, 1721–1726. <https://doi.org/10.1002/pbc.24626>.
- [160] **El-Nahas, N. G., & Abdeen, H. A.** (2019). Respiratory training efficacy on quality of life and functional capacity in patients with Leukemia. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research| Apr-Jun, 9(2), 47.*
- [161] **Bower, J. E.** (2014). Cancer-related fatigue mechanisms, risk factors, and treatments. Nature Publishing Group, 11(10), 597–609.
- [162] **Taaffe, D. R., Newton, R. U., Spry, N., Joseph, D., Chambers, S. K., Gardiner, R. A., Catto, J.** (2017). Effects of Different Exercise Modalities on Fatigue in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy : A Year-long Randomised Controlled Trial, 72, 293–299.
- [163] **Chang, C.W., Mu, P.F., Jou, S.T., Wong, T.T., Chen, Y.C.** (2013). Systematic review and meta-analysis of nonpharmacological interventions for fatigue in children and adolescents with cancer. *Worldviews Evid. Based Nurs,* 10, 208–217.
- [164] **Braam, K.I., van Dijk-Lokkart, E.M., van Dongen, J.M., van Litsenburg, R.R.L., Takken, T., Huisman, J., Merks, J.H.M., Bosmans, J.E., Hakkenbrak, N.A.G., Bierings, M.B.** (2017). Cost-effectiveness of a combined physical exercise and psychosocial training intervention for children with cancer: Results from the quality of life in motion study. *Eur. J. Cancer Care,* 26, 1–11.
- [165] **Bhardwaj, T., Koffman, J.** (2017). Non-pharmacological interventions for management of fatigue among children with cancer: Systematic review of existing practices and their effectiveness. *BMJ Support. Palliat. Care,* 7, 404–414.
- [166] **Coombs, A., Schilperoort, H., Sargent, B.** (2020). The effect of exercise and motor interventions on physical activity and motor outcomes during and after medical intervention for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: A systematic review. *Crit. Rev. Oncol. Hematol,* 152, 103004.
- [167] **Fawzy, M., Saleh, M., El-Wakil, M., Monir, Z., Eltahlawy, E.** (2013). Quality of life in Egyptian children with cancer. *Journal of Cancer Therapy.* 4:1256-61.
- [168] **Yanofsky R, Dzolganovski B, Almeida R, Klassen A.** (2009). Identification of pediatric cancer patients with poor quality of life. *British Journal of Cancer.* 100(1):82- 88.
- [169] **Anthony SJ, Selkirk E, Sung L, Klaassen RJ, Dix D, Klassen AF.** (2017). Quality of life of pediatric oncology patients: Do patientreported outcome instruments measure what matters to patients? *Qual Life Res;*26(2):273-81.
- [170] **Hegazy, A., Al Bar, H., H Alamri, S., Almahmoudi, F. A., Al Ghamdi, W. S., & Abdulgader, E.** (2019). Quality of life in pediatric cancer patients. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research,* 30(10), 1-11.
- [171] **Tersak JM, Hudson MM.** (2012). Hospitalization rates among survivors of childhood cancer in the childhood cancer survivor study cohort. *Pediatric Blood & Cancer.* 2012;59(1):126-32.

- [172] **Sitairesmi, MN., Mostert, S., Gundy, CM., Sutaryo, Veerman AJP.** (2008). Health-related quality of life assessment in Indonesian childhood acute lymphoblastic leukemia. *Health and Quality of Life Outcomes.*;6(1):96.
- [173] **Ji Y, Chen S, Li K.** (2011). Measuring healthrelated quality of life in children with cancer living in main-land China: Feasibility, reliability and validity of the chinese mandarin version of PedsQL 4.0 generic core scales and 3.0 cancer module. *Health and Quality of Life Outcomes*;9:103.
- [174] **Huijer HA, Sagherian K, Tamim H.** (2013). Quality of life and symptom prevalence in children with cancer in Lebanon: The perspective of parents. *Ann Palliat Med.*;2(2):59-70.
- [175] **Tomlinson D, Hinds PS, Bartels U.** (2011). Parent reports of quality of life for pediatric patients with cancer with no realistic chance of cure. *J Clin Oncol.* 29:639- 45.
- [176] **Chaudhry, Z., Siddiqui, S.** (2012). Health related quality of life assessment in Pakistani paediatric cancer patients using PedsQLTM 4.0 generic core scale and PedsQL™ cancer module. *Health and Quality of Life Outcomes.* 10:52.
- [177] **Grimshaw, S.L., Taylor, N.F., Shields, N.** (2016). The Feasibility of Physical Activity Interventions During the Intense Treatment Phase for Children and Adolescents with Cancer: A Systematic Review. *Pediatr. Blood Cancer,* 63, 1586–1593.
- [178] **Santos, S.D.S., Moussalle, L.D., Heinzmann-Filho, J.P.** (2020). Effects of Physical Exercise during Hospitalization in Children and Adolescents with Cancer: A Systematic Review. *Rev. Paul. Pediatr,* 39, e2019313
- [179] **Martha, B.A., Vacchi, C.O., Fattori, R.A., Macagnan, F.E.** (2021). Effect of physical exercise on the functional capacity of children and adolescents submitted to transplantation of hematopoietic stem cells-A systematic review with meta-analysis. *J. Child Health Care,* 25, 18–30.

EKLER

EK A: Etik kurul onam formu

EK B: Gönüllü onam formu

EK C: Hasta bilgi formu

EK D: Kısa yorgunluk envanteri (Brief Fatigue Inventory)

EK E: Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği (PedsQL 4.0)



EK A

EK B

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

Bu araştırma bilimsel bir araştırmadır. Araştırmanın adı "Pediatrik Kanser Hastalarında İspiratuar Kas Eğitiminin Solunum Fonksiyonları, Fonksiyonel Kapasite, Yorgunluk ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi" dir. Bu çalışma, Girişimsel Olmayan, Deneysel Kontrollü Prospektif bir çalışmadır.

Bu çalışmanın amacı pediatrik onkoloji hastalarında inspiratuar kas eğitiminin solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmaktır. Hastalara demografik ve klinik özelliklerin yer aldığı değerlendirme formu doldurulacak ve solunum fonksiyon testi, solunum kas kuvveti ölçümü, 6 dakika yürüme testi yapılarak değerlendirilecektir. Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek için Pediatrik Yaşam Kalitesi Ölçeği (PedsQL 4.0), kansere bağlı yorgunluk düzeyini değerlendirmek için Kısa Yorgunluk Sorgulaması Formu (Brief Fatigue Inventory) anketleri kullanılacaktır.

Bu araştırma sizin için herhangi bir istenmeyen etki ya da risk taşımamaktadır.

Bu çalışma SPSS istatistiksel program ile değerlendirilecektir. Bu çalışma Şubat 2019 - Şubat 2022 tarihleri arasında yapılacaktır. Bu araştırma 30 katılımcı ile yapılacaktır.

Bu araştırma kapsamında sizden hiçbir ücret alınmayacak, bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumundan hiçbir ücret alınmayacak ve size hiçbir ücret ödenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır.

Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında uygulanan çalışma şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurallar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilerinize ulaşabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Katılımcının
Adı Soyadı:
Telefon:

İmza

Fizyoterapist
Adı Soyadı:

İmza

EK C

HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

1. Çocuğun Doğum Tarihi
2. Cinsiyet A) Kız B) Erkek
3. Yaşadığı Şehir
4. Öğrenim Durumu A) Okula Gitmedi B) İlk ve Ortaöğretim C) Lise
5. Okula Devam Durumu A) Evet B) Raporlu
6. Tanı
7. Tanı Aldığı Yıl
8. İlk Kemoterapi Alma Tarihi
9. Son Kemoterapi Alma Tarihi
10. Kaç Doz Kemoterapi Uygulandı
11. Radyoterapi Uygulandı mı? A) Evet B) Hayır
12. İlave Kronik Hastalıkları
13. Geçirilmiş Operasyonlar var ise Tarih
14. Var ise Güncel Şikayetleri
15. Kanser Tedavisi Tamamlandıktan Sonra Hastaneye Yatış Oldu Mu?
A) Evet B) Hayır
Evet İse Nedeni Ve Tarihi

16. Kanser Tedavisi Tamamlandıktan Sonra Geçirilmiş Akciğer Enfeksiyonu Var mı?

A) Evet B) Hayır

Evet İse Enfeksiyonun Tanısı Ve Tarihi

17. Sürekli Kullandığı İlaçlar



EK D

BRİEF YORGUNLUK ENVANTERİ										
Yaşamınız boyunca, çoğumuz zaman zaman yorgunluk ve ya güçsüzlük (hafif baş ağrısı, burkulma, diş ağrısı) yaşarız. Siz geçen hafta her zamankinden farklı tipte güçsüzlük ve ya yorgunluk yaşadınız mı?										
1. Evet					2. Hayır					
1. ŞU ANDA ne kadar yorgunluk yaşadığınızı açıklayan sayıyı daire içine alarak yorgunluğunuzu değerlendiriniz.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. SON 24 SAAT BOYUNCA HER ZAMANKİ yorgunluk düzeyinizi en iyi tanımlayan sayıyı daire içine alarak yorgunluğunuzu değerlendiriniz.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. SON 24 SAAT BOYUNCA EN KÖTÜ yorgunluk düzeyinizi en iyi tanımlayan sayıyı daire içine alarak yorgunluğunuzu değerlendiriniz.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Geçen 24 saat süresince yorgunluğunuzun aşağıdaki aktivitelerinizi ne kadar SINIRLADIĞINI açıklayan sayıyı daire içine alınız.										
a. Genel aktivitelerinizi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
b. Ruhsal durumunuzu										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
c. Yürüyebilmenizi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
d. Normal işlerinizi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
e. Diğer bireylerle ilişkilerinizi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
f. Yaşam zevkinizi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

EK E

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ ÇOCUK FORMU (8-12 YAŞ)

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer senin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer senin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer senin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer senin için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağhım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0				
2. Koşmak bana zor gelir	0				
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0				
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0				
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0				
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0				
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0				
8. Enerjim azdır	0				

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0				
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0				
3. Öfkeli hissedirim	0				
4. Uyumakta zorluk çekerim	0				
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0				

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0				
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0				
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0				
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0				
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	0				

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0				
2. Bazı şeyleri unuturum	0				
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0				
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0				
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0				

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ ERGEN FORMU (13-18 YAŞ)

Ad Soyad:

Tarih:

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için hiçbir zaman sorun değilse	0
Eğer sizin için nadiren sorun oluyorsa	1
Eğer sizin için bazen sorun oluyorsa	2
Eğer sizin için sıklıkla sorun oluyorsa	3
Eğer sizin için hemenher zaman sorun oluyorsa	4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsamız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürütmek bana zor gelir					
2. Koşmak bana zor gelir					
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir					
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir					
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir					
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir					
7. Bir yerim acır ya da ağrır					
8. Enerjim azdır					

Duygularım ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim					
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim					
3. Öfkeli hissedirim					
4. Uyumakta zorluk çekerim					
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim					

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum					
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler					
3. Yaşıtlarım benimle alay eder					
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam					
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim					

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım					
2. Bazı şeyleri unuturum					
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim					
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur					
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur					

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Onur KÖKSAL
Doğum Tarihi ve Yeri :
E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2012, Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
- **Yükseklisans** : 2016, Haliç Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2012- Halen, Memorial Şişli Hastanesi

DOKTORA TEZİNDEN TÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER:

DİĞER YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER: