



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE
KEMOTERAPİ TEDAVİSİNİN HASTALARIN
KAS KÜTLESİNE OLAN ETKİSİ

Dr. İrem Ayşe ATASOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE
KEMOTERAPİ TEDAVİSİNİN HASTALARIN
KAS KÜTLESİNE OLAN ETKİSİ

Dr. İrem Ayşe ATASOY

Tez Danışmanı: Prof.Dr Erman ATAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022-307 sayılı, 17.10.2022 tarihli izni ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapılmıştır.

Uzmanlık öğrenciliğim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkılarda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent ÜNAY' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan, tez hazırlama sürecinde bana yol gösteren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Erman ATAŞ' a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin oluşumuna katkılarından dolayı Uzm. Dr. Bahar ÖZTELCAN GÜNDÜZ'e ve Dr. Dyt. Emine Nüket ÜNSAL'a teşekkür ederim.

Bu süreçte bilgilerini bize en iyi şekilde aktaran, sorunlarımıza yardımcı olan ve sabırla yetiştirmemizi sağlayan kliniğimizin öğretim üyelerine, her biri ile çalışmaktan mutlu olduğum uzmanlık öğrencilerine ve klinik personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim annem Zeynep CENGİZ'e, babam Abdullah CENGİZ'e, kardeşim Elif CENGİZ'e, bu süreçte en yakınımda olan varlığıyla her şeyi güzel ve kolay hale getiren canım eşim Oğuz Veli ATASOY'a teşekkür ederim.

Dr. İrem Ayşe ATASOY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ÖZET	v-vii
ABSTRACT	viii-ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ	2
2.2. KEMOTERAPİ KULLANIM PRENSİPLERİ ve TEMEL İLKELER.....	2
2.3. KEMOTERAPİ YAN ETKİLERİ.....	3
2.4. SARKOPENİ	4
2.5.1. Tanım	4
2.5.2. Sıklığı.....	4
2.5.3. Tipleri ve Nedenleri	4
2.5.4. Sarkopeni Patofiyolojisi	5
2.5.5. Tanısı.....	6
2.5.6. Sarkopeni ve Çocuk	6
2.5.7. Sarkopeninin Prognoz ve Sağkalıma Etkisi	7
2.5.8. Önlemler ve Tedavi	7
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	9
3.1. KATILIMCILAR	9
3.2. LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ.....	9
3.3. ÇIKAR ÇATIŞMASI	11
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	11
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA.....	16
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	24
8. KAYNAKLAR	25
EKLER.....	34

EK 1. ETİK KURUL ONAM BELGESİ.....	34
EK 2. TUEK ONAM BELGESİ.....	35
EK 3. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ	36
EK 4. KATILIMCI ONAM BELGESİ.....	37
EK 5. VERİ TOPLAMA FORMU	40



SİMGELER VE KISALTMALAR

ABVD	: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin protokolü
ABW	: Tahmini düzeltilmiş vücut ağırlığı
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloid lösemi
ATP	: Adenozin tri fosfat
BEP	: Bleomisin etoposid sisplatin protokolü
BFM	: Berlin Frankfurt Münster Protokolü
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: Kreatinin kinaz
CTC	: Ortak toksisite kriterleri
DEXA	: Kemik dansitometresi
EGWSOP	: Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu
ESPEN	: Avrupa Klinik Nutrisyon Derneği
EURAMOS	: Avrupa ve Amerika Osteosarkom Çalışmaları Protokolü
IBW	: İdeal vücut ağırlığı
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
KT	: Kemoterapi
LMB-96	: French-American-British Matur B-Hücreli Lenfoma 96 Protokolü
MR	: Magnetik rezonans
NCI	: Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü
Nf-kB	: Nükleer faktör kappa B
RT	: Radyoterapi
STAT 3	: Sinyal dönüştürü ve transkripsiyon faktörü 3
TNFα	: Tümör nekroz faktörü alfa
VDC/IE	: Vinkristin doksorubisin siklofosfomid ve ifosfamid etoposid protokolü

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1.	Biyokimyasal tetkik referans değerleri.....	10
Tablo 4.1.	Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması.....	12
Tablo 4.2.	Hasta grubundaki malignitelerin dağılımı.	12
Tablo 4.3.	Kemoterapi öncesi hasta ve kontrol grup parametrelerinin karşılaştırılması.	13
Tablo 4.4.	Kemoterapi öncesi ve sonrası hasta grubunun parametrelerinin karşılaştırılması	14
Tablo 4.5.	Hasta grubunda zamansal kreatinin kinaz, kreatinin, albumin ve kreatinin kinaz/albumin değerlerinin karşılaştırılması.	15

ÖZET

İrem Ayşe Atasoy. Çocukluk Çağı Malignitelerinde Kemoterapi Tedavisinin Hastaların Kas Kütlesine Olan Etkisi

Amaç: Sarkopeni erişkin kanser hastalarında sık görülmekte, mortalite ve morbiditeye olumsuz etki etmektedir. Buna karşılık sarkopeni ile ilgili çocukluk çağında yeterince çalışma bulunmamakta ve klinik olarak gözden kaçmaktadır. Çalışmamızda çocukluk çağı malignitelerinde kemoterapinin kas kütlesine olan etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız cinsiyet yaş uyumlu prospektif kohort çalışmasıdır. Hasta grubunda 17, kontrol grubunda 85 olgu vardı. Hasta grubun tanı anında, tedavilerinin 3 ve 6. aylarında biyoimpedans cihazı ile vücut ölçümü, el dinamometresi ile el kası kavrama kuvvetleri sağ ve sol el için ayrı ayrı ölçüldü. Hastaların kreatinin kinaz (CK), albumin ve kreatinin değerlerine bakıldı. Sağlıklı grupta ise sadece bir kere el dinamometresi ve biyoimpedans ölçümü yapıldı.

Bulgular: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında biyoempedans ve el dinamometresi değerleri açısından fark yoktu. Hasta grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 3 ve 6. aylardaki biyoimpedans, el dinamometresi, kreatin, kreatin kinaz, albumin ve kratin kinaz/albumin oranı değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Ayrıca kemoterapi sonrası altıncı ay değerleri üçüncü ay değerlerinden istatistiksel anlamlı düzeyde düşüktü. Biyoimpedans ölçümlerinde üçüncü aydan sonra 50p'den 25-50p'e azalma görüldü ve altıncı ayda ise stabil devam etti. El dinamometresinde ise 50p'den üçüncü ayda 25-50p, altıncı ayda 10-25p azalma oldu. Biyokimyasal analizlerden kreatin hariç CK, albumin ve CK/albumin oranları üçüncü aydan itibaren <10p altına düştü. Kreatin ise altıncı aydan sonra <10p düştü.

Sonuç: Primer veya sekonder nedenlerle sarkopeni gelişebilir. Kemoterapi alan hastalarda biyoimpedans ve el dinanometresi ile sarkopeni noninvaziv olarak tespit edilebilir. Çalışmamızda hem kas kütlesinde hemde kas gücünde zamanla azalma saptanmış olup sarkopeni tanımını karşılamaktadır. El dinamotersinde persentil kayıpları biyoimpedansa göre daha erken olmaktadır. Biyokimyasal tetkikler ve oranlarda sarkopeniyi tespitite yardımcı olabilir. Persentil takibi yönünden biyokimyasal tetkikler biyoimpedans ve el dinamometresine göre daha erken persentil

kaybı yaşamaktadır. Biyoimpedans, el dinamometresi ve biyokimyasal ölçümlerinin persentil eğrilerinin yapılması ve sarkopenik cut-off değerlerinin saptanması klinik izlemde fayda sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, kemoterapi, malignite, çocuk, biyoimpedans, el dinamometresi

Yazar Adı : Dr. İrem Ayşe Atasoy

Danışman : Prof. Dr. Erman Ataş



ABSTRACT

Irem Ayse Atasoy. The Effect of Chemotherapy Treatment on Muscle Mass in Childhood Malignancies

Objective: Sarcopenia is frequently seen in adult patients, and has a negative impact on mortality and morbidity. Young children with sarcopenia are clinically excluded from studies and are overlooked. Our aim is to show the effects of chemotherapy on muscle mass of patients with childhood malignancies.

Materials and Methods: Our study is a gender-age-matched prospective cohort study. There were 17 cases in the patient group and 85 cases in the control group. At the time of diagnosis of the patient group, at the end of the 3rd and 6th months of their treatment, measurements with a bioimpedance device were taken and hand grip test with a hand dynamometer were conducted separately for the right and left hands for all cases. The creatinine kinase (CK), albumin and creatinine levels of the patients were checked. In the healthy group, hand dynamometer and bioimpedance measurement were performed only once.

Results: There was no difference between the initial measurements of the patient group and the control group in terms of bioimpedance and hand dynamometer values. In the patient group, bioimpedance, hand dynamometer, creatine, creatine kinase, albumin and creatine kinase/albumin ratio values at 3 and 6 months after treatment were statistically significantly lower than before treatment. In addition, the sixth month values after chemotherapy were statistically significantly lower than the third month values. Bioimpedance measurements showed a decrease from 50p to 25-50p after the third month and remained stable in the sixth month. On the other hand, for the hand grip test there was a decrease of 25-50p in the third month from 50p, and 10-25p in the sixth month. From the biochemical analyzes, CK, albumin and CK/albumin ratios, excluding creatine, fell below <10p from the third month. Creatine decreased by <10p after 6 months.

Conclusion: Sarcopenia may develop due to primary or secondary causes. In patients receiving chemotherapy, sarcopenia can be detected noninvasively by bioimpedance and hand dynamometer. In our study, a decrease was found in both muscle mass and muscle strength over time, which meets the definition of sarcopenia. Percentile losses occur earlier in hand dynamometer than in bioimpedance. Biochemical tests and rates can help detect sarcopenia. In terms of percentile follow-up, biochemical tests experience earlier percentile loss compared to bioimpedance and hand dynamometer. Percentile curves of bioimpedance, hand dynamometer and biochemical measurements and determination of sarcopenic cut-off values will be beneficial in clinical follow-up.

Keywords: Sarcopenia, chemotherapy, malignancy, children, bioimpedance, hand grip test

Author : Irem Ayse Atasoy, M.D.

Counselor : Erman Atas, M.D. Prof.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda kanserin görülme miktarı 15 yaş altında milyonda 100-150 arasında olup, erişkinlere kıyasla çok daha nadirdir. Tedavi başarısı erişkinlere göre daha yüksek olup çocukluk çağı malignitelerinde 5 yıl surviyans oranı %85'i aşmaktadır (1). Ancak kemoterapi alan çocuklarda komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlara bağlı hem tedavi süresince hem de tedavi sonrasında mortalite ve morbiditeler gelişebilir. Beklenen yaşam süresinin uzun olması nedeniyle maligniteden kurtulan çocukların uzun dönem izlemleri önem arz etmektedir. Bu şekilde erken dönemde önlemler alınarak morbiditelerin en düşük düzeyde tutulması hedeflenir (2).

Kemoterapiye bağlı birçok yan etki vardır. Bunlardan bazıları sık görülmesine karşılık, bazıları oldukça nadirdir. Sarkopeni de son yıllarda üzerinde durulan ve dikkat edilmeyen komplikasyonlardan biridir. Sarkopeni, geriatrik yaş grubunda sık görülse de çocukluk çağına da görülebilmektedir (3).

Çocuklarda sarkopeninin nedenleri, riskleri ve yönetimi tam ortaya konulamamıştır (4). Sağkalım ve tedavi yan etkileri üzerinde önemli etkileri vardır. Kemoterapi yan etkilerindeki artış açısından önemli bir risk faktörü olduğu ve sarkopenik hastalarda beklenen yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir (5).

Çalışmamızda çocukluk çağı malignitelerinde kemoterapiye bağlı sarkopeni gelişip gelişmediğini, sıklığını, kas kütlesi değerlerindeki değişimi göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELERİNDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kanser tedavisi kanserin tipine, evresine göre değişebilir. Tedavide kullanılan seçenekler cerrahi, kemoterapi (KT), radyoterapi (RT), hedef tedaviler, immünoterapiler ve endike hastalarda hematopetik kök hücre naklidir (KİT) (6). Tedavide sadece cerrahinin uygulandığı dönemlerden, risk gruplarının belirlendiği daha modern kombine tedavilere geçiş yapılmıştır. Bununla yetinilmeyerek hastaya daha az zarar verecek tedavi seçenekleri araştırılmaya devam edilmektedir. Bu şekilde sağkalım oranlarında önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Kemoterapi öncesi dönemde nükslerle seyreden ve ölümcül olabilen bu hastalık gruplarında beş yıllık sağkalım oranı, 2002-2008 yılları arasında tanı alan tüm çocukluk çağı kanserlerinde %83'tür (7). Sağkalımdaki bu çarpıcı gelişme, daha önce primer tümör için sadece cerrahi veya radyoterapiye dayanan lokal tedavi seçeneklerine sistemik etkili antikanser ilaçların eklenmesi sonucudur. Sistemik (metastatik) hastalığı ortadan kaldırmak için verilen kemoterapi ile lokal hastalığı kontrol etmek için cerrahi ve radyoterapiyi birleştiren multimodal yaklaşım, çocukluk çağı kanserlerinin çoğunda standart yaklaşım haline gelmiştir.

2.2. KEMOTERAPİ KULLANIM PRENSİPLERİ ve TEMEL İLKELER

Çocukluk çağı kanserlerinin çoğunda geleneksel öncü tedavi rejimleri, tipik olarak önemli toksik etkiler oluşturmalarına rağmen maksimum tolere edilen doz yoğunluğunda verilen çoklu kemoterapötiklerden oluşur. Daha yüksek dozlarda antikanser ilaç uygulanmasını sağlayabilmek için tedavi rejimlerine hematopoetik büyüme faktörleri ve hematopoetik kök hücre nakli gibi yöntemler dâhil edilmiştir. Bu şekilde özellikle en sık toksisitelerden biri olan kemik iliği toksisitesi için önlem alınıp hasta sepsis gibi komplikasyonlardan korunmuş olur. Ek olarak sistemik toksik etkiler yakın izlenerek erken önlem alınıp doz azaltmalarına gidilebilir. Çünkü pediatrik onkolog ve hematoloğun esas görevi çocuklarda multimodal tedavi ortamında kompleks kemoterapi rejimlerini koordine etmektir.

Rejimlerde kullanılan kemoterapötikler dar bir terapötik aralığa sahiptir. Tedavi edici doz miktarlarında dahi olabilen önemli hatta mortal toksik etkileri sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır (8). Bununla birlikte toksik etkileri hafifletmek için uygulanan ilaç dozlarında modifikasyon veya gecikmeler tedavi edici etkiyi azaltabilir ve kanserin nüks riskini artırabilir. Bu nedenle tedaviden kaynaklanan toksik etki riski ile yetersiz tedaviden kaynaklanan tümör nüksü riski dengede tutulmalıdır. Birçok ajan için ilaç monitörizasyonu mümkün olmadığından, bu dengeyi sağlamak için gereken kemoterapi dozu ve takvimindeki önemli düzenlemeler kliniğe göre karar verilmektedir. Bu yüzden ilaçların güvenli ve etkin kullanımı için pediatrik onkolog ve hematoloğun ilacın etki mekanizması, farmakokinetik ve farmakogenetik özellikleri, toksisite aralığı, ilaç direnç mekanizmaları ve potansiyel ilaç etkileşimleri gibi klinik farmakoloji hakkında bilgisi olmalıdır (9).

2.3. KEMOTERAPİ YAN ETKİLERİ

Geleneksel sitotoksik kemoterapi ilaçlarının hücre siklusu düzeyinde antineoplastik etki yolları vardır. Kanser hücreleri ile normal hücreler benzer sıklusa sahip olmasına karşılık kanser hücrelerinde kontrolsüz proliferasyon mevcudiyetinin yanı sıra apoptoz mekanizmaları bozuktur. Bu yüzden kemik iliği, mukoza, üreme ve saç hücreleri gibi hızlı üreyen hücreler de benzer şekilde tedaviden etkilenir ve toksisiteye maruz kalabilir. İlacın kan konsantrasyonu emilimine, dağılımına, metabolizmasına ve atılımına bağlıdır. Çocuklarda ilacın atılımını ve metabolizmasını sağlayan organın gelişim düzeyi, ilaç etkileşimleri, ilacın proteine bağlanması ve ilacın yarılanma ömrü yanı sıra enzim polimorfizmleri içeren farmakogenetik özelliklerine göre ilaç konsantrasyonu değişebilir. Bu yüzden ilaç maruziyeti ilacın klirensi ile ilişkilidir. Terapötik indeksleri dar olan bu ilaçların kullanımı sırasında sıklıkla yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu yan etkilerin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Sistemik olarak kemik iliği baskılanması, enfeksiyonlara yatkınlık, saç dökülmesi ve nöropatinin yanı sıra gastrointestinal sisteme ait bulantı, kusma, ishal gibi sık görülen yan etkiler de mevcuttur. Platinlerle görülen nefrotoksisite, antrasiklinlerle görülen kardiyotoksisite gibi ilaç gruplarına özgü yan etkiler de tanımlanmıştır. Kanser tedavisine bağlı yan etkilerin takibi, sıklık ve şiddetinin tesbiti ve kaydı için 1982 yılından beri ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute-NCI) tarafından

yayınlanan Common Toxicity Criteria (CTC) versiyonları tüm dünyadaki sağlık kuruluşlarında yaygın kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanılan kemoterapilerin ve diğer ilaçların yan etkilerinin standartlaştırılması sağlanmış olur.

2.4. SARKOPENİ

2.5.1. Tanım

Kemoterapötiklerin bir diğer yan etkisi ise kas ve kemik kitlesinde azalmadır. Sarkopeni kelimesi Yunan dili kaynaklıdır; “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinden oluşmuştur (10). Sarkopeni kas miktarının, kas gücü ya da kas performansının azalmasıyla birlikte progresif ve her bölgede yaygın şekilde azalmasıdır. Kas kütlelerinde azalmayla beraber yağ kitlesinde artış vücut kompozisyonunda değişikliğe neden olur (11).

2.5.2. Sıklığı

Sarkopeni prevalansı %8,4 ile %27,6 arasında bulunmuştur. Değişik bulguların sebebi değişik ölçüm yöntemlerinin kullanılmasıdır. Kanseri hastalarında sarkopeni sıklığı ise çeşitli çalışmalarda %15-80 arası daha da geniş bir aralıkta tesbit edilmiştir (12).

2.5.3. Tipleri ve Nedenleri

Sarkopeni oluşum nedenine göre sınıflandırılır. Yaşa bağlı gelişen "primer sarkopeni"; kronik hastalık, kemoterapi veya mobilite kaybına bağlı gelişen "sekonder sarkopeni" olarak tiplendirilmektedir. Yaşlı hastalarda komorbiditelerin mevcudiyeti nedeniyle hangi tip sarkopeni mevcut olduğunu değerlendirmek güçtür (13). Kanseri hastalarında, tümör ve mikro-çevresinin vücutta oluşturduğu kronik sistemik inflamatuvar süreç sekonder sarkopeni için risk faktörüdür (14). Sarkopeni olası, kesin ve ciddi olarak da sınıflandırılır. Düşük kas gücü tespit edildiğinde olası sarkopeniden şüphelenilmelidir. Düşük kas gücüne ilave olarak düşük kas kütlelerinin varlığı ile sarkopeni tanısı doğrulanır. Düşük kas gücü ve düşük kas kütlelerine ilave olarak fiziksel performansın da azalması ciddi sarkopeni olarak kabul edilir (15).

2.5.4. Sarkopeni Patofiyolojisi

İnsan vücudunun %45-55'ini iskelet kası oluşturmaktadır. Protein depolarının %60'ı iskelet kasındadır. Kas kütlesi ve gücü, 2. ve 4. dekatlar arasında en tepe noktaya ulaşır, yaşla birlikte azalmaya başlar. 40-80 yaş arası kas kütlesinin %30-50'si kaybedilir. Yıllık kayıp miktarı 50 yaş sonrası %1-2 iken 60 yaşından sonra %3'e yükselmektedir (16).

Sarkopeni kas kütlesinde azalmanın yanı sıra kas gücünde azalmayı da kapsar. Kas lifleri fibrotik doku ile işgal edilir bunun sonucunda kasta oksidatif stres artar nöromusküler geçiş dejenere olup kas fonksiyonu bozulur (17).

Sarkopeni eskiden yaşa bağlı kas kaybı olarak tanımlanırken; günümüzde kronik hastalıklar, mobilitenin bozulması ve malnütrisyonla ilişkili kas kaybı da tanımına ilave olmuştur. Fiziksel aktivitede azalma, travma, malnutrisyon ve yaşlanma gibi durumlarda kas dokusundaki protein sentezindeki ve kemik yapım yıkımındaki denge bozulur. Bu dengesizlik belli bir eşiği aşınca kemik mineral miktarında, kas kuvvetinde, kas miktarında ve kasın fonksiyonunda eş zamanlı bozulmayla sarkopeni gelişmektedir. Sarkopeni, kas hücreleri için kök hücre olan mezenkimal kök hücrelerin yaşlanması, farklılaşma ve çoğalma yeteneğinde azalma olması sonucu oluşur. Kemik ve kas dokuları etkileşim içindedir. Bu etkileşimi düzenleyen fiziksel, biyokimyasal, kalıtsal ve yaşam tarzı ile ilişkili faktörler, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar osteosarkopeninin patogenezinde rol oynamaktadır (18-20). Hareket esnasında kasların kemiklere uyguladığı yüklerle periostta gerim artar ve kemik yapımı uyarılır. Bu mekanizma ile fiziksel aktivite hem kas hem de kemik kitlesini artırır (21). Kas ve kemik etkileşimlerinde rol oynayan miyokin ve osteokin isimli faktörler üretmektedir. Kas kasılması ile uyarılan miyokinler kemik yapım ve yıkımına etki eder. Miyositlerce üretilen insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İBF-1) ve fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) kas ve kemikler için anabolik etki gösterir. İnterlökin-6 (IL-6) da bir miyokindir ve kemik yıkımına neden olur. Kemik iliğinde kök hücrelerde üretilen osteokinler de kas hücrelerini çeşitli şekillerde etkileyebilir (22). Kemoterapi tedavisinin kendisi ve yan etkileri sonucu hareketsiz kalma süresi artan hastalarda kasta yağ depoları artmakta salınan yağ asitleri ve adipokinler tarafından kaslar ile kemikler arasındaki etkileşim bozulmaktadır (23). Endokrin faktörler örneğin büyüme hormonu (BH), gonadal cinsiyet hormonları, D vitamini; kemoterapi tedavisi

nedeniyle dengesizleşmekte ve sarkopeni gelişiminde rol oynamaktadır. Özellikle hematolojik malignitelerin indüksiyon tedavisindeki glukokortikoidler kas protein sentezini bozmaktadır (24). Kemoterapi tedavisi nedeniyle hastane yatışının artması sonucu fiziksel aktivitenin, bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler nedeniyle D vitamini içeren ve protein kaynaklı gıdaların alımının ve gün ışığı altında geçirilen süre kısıtlılığı nedeniyle deride D vitaminin sentezlenememesi sarkopeni gelişimine sebep olan mekanizmalardandır. Protein tüketimindeki azalma ile kas ve kemik kütlesindeki protein sentezinin azalması arasında ilişki bildirilmektedir (25).

2.5.5. Tanısı

Sarkopeni dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA) ve biyoelektriksel impedans cihazları ile ölçülebilir. Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP)'nun 2018 yılında yenilenen kılavuzda karakteristik özellik olarak düşük kas kuvvetine odaklanılmıştır. Sarkopeni tanısı için kas kütlesinin düşüklüğü ve zayıf fiziksel performansın şiddetli sarkopeninin göstergesi olduğuna dikkat çekilmiştir. Sarkopeninin tanısını koymak ve doğrulamak için kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans durumu ölçülmelidir. Kas gücü için el kavrama gücünün el dinamometresi ile ölçümü kolay ve ekonomik bir yöntemdir (15). EWGSOP, pratik uygulamada el kavrama kuvvetinin de el dinamometreleri ile ölçülmesini önermektedir (26). Düşük el kavrama gücü; daha uzun hastanede kalış, artan fonksiyonel kısıtlılık, enfeksiyona yatkınlık, vital kapasite azalma, otonomide azalma, perioperatif risk artışı ve kemoterapi toksisitesinde artış ve ölüm gibi hasta için kötü prognostik bir göstergedir (27, 28).

2.5.6. Sarkopeni ve Çocuk

Kas kaybı çocukluk çağı malignitelerinin tedavisinde sık görülmektedir. Uzun hastane yatış süresi, kısıtlanmış fiziksel aktivite ve fiziki koşulların iyi olmaması gibi pek çok faktör ile ilişkilendirilmiştir. Ancak çocukluklarda geriatric popülasyonda olduğu kadar sarkopeninin nedenleri, riskleri ve yönetimi ortaya konulamamıştır (4).

2.5.7. Sarkopeninin Prognoz ve Sağkalıma Etkisi

Sarkopeninin prognoz ve sağ kalım üzerine etkisi erişkin hastalarda birçok kanserde değerlendirilmiş ancak prognoz açısından farklı sonuçlar saptanmıştır (29, 30). Ancak kemoterapi toksisitesinin sarkopenik hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir (31, 32). Kemoterapi sürecinde oluşan ağır sarkopeninin yaşlı hastaların fiziksel bağımsızlıklarında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (33). Sarkopeninin komorbiditesi olmayan hastalarda bile hastaneye yatışını ve hasta başı maliyetleri artırdığı bulunmuştur (34). Düşme ve kırıklar da sarkopeninin yaygın olarak kabul edilen ciddi bir sonucudur. İmmobilizasyon, yaşam kalitesinde düşme sonucu uzun süreli bakım gerektirir.

2.5.8. Önlemler ve Tedavi

Yapılan araştırmalarla kas patolojisi ile olumsuz sağlık sonuçları arasındaki bağlantılar daha çok belirlenmiş ve çalışmalar ayrıca belirli tedavi stratejilerinin olumsuz sonuçları önlemeye veya geciktirmeye yardımcı olabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır. Bunlardan biri de malnutrisyonun değerlendirilmesidir. Tüm hastalık grupları arasında yetersiz beslenme oranı en yüksek olanlar kanser hastalarıdır (35). Hastalarda tümörün salgıladığı inflamatuvar medyatörler ve kanser tedavilerinin oluşturduğu yan etkiler nedeniyle iştah kaybı, kusma, ağrı, yutma güçlüğü, mukozit, ishal, bağırsak tıkanıklıkları, tat duyu bozukluğu veya malabsorpsiyon gibi semptom ve komplikasyonlar besin tüketimini ve emilimini azaltmaktadır. Avrupa Klinik Nutrisyon Derneği (ESPEN), yatan hastalarda beslenme durumunun Nutrisyonel Risk Taraması 2002 ile saptanmasını önermektedir (36). Nutrisyonel risk taraması, hastaneye başvuru sırasında sistematik olarak yapılmalıdır. Malnutrisyon riski olan hastalarda mevcut ve geçmiş tıbbi ve beslenme öyküleri, antropometrik ölçümleri, fonksiyonel ve zihinsel kapasiteleri, yaşam kaliteleri, kullandıkları ilaçları ve biyokimyasal parametreleri de değerlendirilmelidir (37).

Sarkopeni tedavisinde herkesin uyguladığı ortak bir metod bulunmamaktadır. Bunlardan biri egzersizdir. Bazı araştırmalar kanser tedavisi almakta olan çocuklara düzenli egzersiz yaptırmanın sarkopeniyi azaltabileceğini göstermiştir (38). Direnç egzersizleri tip 2 kas miktarını ve kas yapımına yönelik

protein emilimini arttırır. Aerobik egzersiz ise kontraktıl kas hücre sayısını arttırır (39, 40).

Tedavide beslenmenin desteklenmesi de önemlidir. Günlük protein alımının 1.2-1.5 g/kg olması ve lösin suplemlentleri de tedavi önerileri arasında yer almaktadır (41, 42). Hayvan deneylerinde beta hidroksi beta metil bütirat kullanımı kas kitlesinin iki katına çıkmasını sağlamıştır (43, 44). Bunlara karşılık kemoterapi nedeniyle kimyasal reseptörlerde oluşan değışikliklerle hastaların proteine karşı iştahı azalabilir. Dronabinol kemoterapi etkisi ile oluşan bu kemosensöriyel değışiklikleri azaltarak protein alımını arttırır (45). D vitaminin düzeyinin kontrol edilmesi ve replasmanı potansiyel faydaları ve düşük riskli oluşu nedeniyle önerilmektedir (46-48). D vitamini replasmanı kas lifi boyutunu arttırır (49). Omega 3'te destek tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Çünkü miyosteatozis ve sarkopeni düşük omega-3 yağ asidi düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (50-52). Omega 3 yağ asidi mTOR ribozomal aktivitesini fosforilasyon ile artırarak lizozomlara mTOR translokasyonunu inhibe eder. Omega 3 yağ asidi varlığında insülin ve amino asit infüzyonuna cevap olan kas sentezi daha güçlüdür. Omega 3 yağ asidi mitokondrilerdeki bazı proteinlerin miktarını azaltarak oksidatif cevabı buna bağılı olarak protezpozomların yıkımını azaltır (52, 53). Ayrıca çalışmalarda daha düşük DHA düzeyi olan hastalar kemoterapi toksisitesine daha yatkın bulunmuştur (54).

Ghrelın, hipotalamusta nöropeptid Y ve agouti ile ilişkili proteini artırarak iştahı arttıran bir büyüme hormonu salgılatıcı reseptör agonistidir. (55) Kaslar büyüme hormonu sekretagog reseptörüne sahip olmasa aynı zamanda kaslarda anabolik etkisi vardır. Hayvan deneylerinde ghrelın sisplatinin miyostatin artırıcı etkisini kaldırmış ve sisplatinle oluşan kas nekrozu yan etkisini önlemiştir (56).

Sonuç olarak sarkopeniyi önlemek ve tedavi etmek için yeterli protein alımı, egzersiz, D vitamin replasmanı ve omega 3 yağ asidi suplemlentleri kullanılır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. KATILIMCILAR

Bu çalışma, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde 1 Eylül 2021- 31 Mart 2022 tarihleri arasında çocukluk çağı malignitesi tanısı alan hastalarda yapılan kanda kreatinin kinaz, albumin, kreatinin göstergelerine ve kas kütlesine ile gücüne yönelik ölçümlerle yürütülen prospektif ve randomize kontrollü bir Kohort çalışmasıdır. Araştırmanın örneklemini yapılan güç analizine göre %90 güven aralığında 0.05 anlamlılık düzeyinde olacak şekilde çocukluk çağı malignitesi tanısı almış, kemoterapi tedavisi devam eden ve çalışmaya dâhil olma kriterlerini taşıyan 5-18 yaş arası 17 hasta ve hastalarla yaş cinsiyet uyumlu 85 sağlıklı çocuktan oluşturuldu. Bu çalışma, çocukluk çağı malignitesi tanısı alan hastalarda kemoterapi tedavisi başlangıcında, 3. ve 6.ayında kas kütlesindeki ve kas gücündeki değişimi değerlendirmek amacıyla planlanıp yürütüldü.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri:

- Çocukluk çağı malignitesi tanısı almış olması
- Herhangi bir metabolik veya kronik hastalık öyküsünün olmaması
- Desteksiz ayakta dikilebiliyor olması
- Verilen komutları anlayıp yerine getirebiliyor olması (el dinamometresi kullanımı için)
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve izin vermek
- Dosya kayıtları tam olmak
- Yeme bozukluğu tanısı almamış olmak

Çalışmaya başlamadan önce Etik Kurul, Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu onayı ve katılımcılardan veya ailelerinden onam alınarak çalışmaya başlandı. (Ek-1-3) Çalışma veri toplama formu oluşturuldu. (Ek-4)

3.2. LABORATUVAR ANALİZ YÖNTEMLERİ

Hastaların tanı anında, tedavinin 3. ve 6.ayında Tanita BC 418 cihazı (TANITA Corporation, Maeno-Cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan) ile vücut ağırlıkları, vücut kitle

indeksi, kol bacak ve gövde kas miktarları, Camry EH101 elektronik el dinamometresi (Camry Corporation, Mongkong KLN, Hong Kong, China) ile sağ ve sol el kas güçleri ölçüldü. Kontrol grubunda ise bir kere kas miktarı ve kas gücü ölçümü yapıldı. Çalışma süresince tüm verilerde aynı cihazlar kullanıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ) hastanın kilosunun(kg) boy uzunluğunun(m) karesine bölünmesiyle hesaplandı [VKİ= Vücut ağırlığı(kg)/ Boy uzunluğu (m²)]. Çalışmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı, sağ kol kas kütlesi, sol kol kas kütlesi, sağ bacak kas kütlesi, sol bacak kas kütlesi, gövde kas kütlesi, sağ ve sol el kas kavrama güçleri ölçüm sonuçları kilogram (kg) olarak kaydedildi. Ölçümün bireylerin sekiz saatlik açlığı sonrası ve üzerinde metal eşya bulundurmadan hafif giysiler ile gerçekleştirilmesine dikkat edildi. Hasta ve kontrol grubundan ek kan analizi yapılmadı. Sadece hasta grubunda tanıda, tedavi sonrası 3.ayda ve 6.ayda hastanede rutin olarak bakılan biyokimyasal parametrelerden kreatinin kinaz (U/L), kreatinin (mg/dl), albumin (mg/dl) değerleri kaydedildi. Kreatinin kinaz, kreatinin, albumin hastanemiz biyokimya laboratuvarında Unicel DxI 800 Access Immunoassay System (Beckman Coulter, Mervue, Galway, Ireland) cihazı ile çalışıldı. Bu parametrelerin referans değerleri aşağıda sunuldu (57-59).

Tablo 3.1. Biyokimyasal tetkik referans değerleri

Tetkik adı	Birim	Yaş grubu	Cinsiyet	Referans aralığı
Kreatin kinaz	IU/L	4 hafta-18 yaş	E	39-380
			K	26-192
Kreatinin	mg/dl	5-18 yaş	E	0,3-1,2
			K	0,3-1,06
Albumin	mg/dl	4 gün-18 yaş		3,8-5,2

E: Erkek K: Kız

3.3. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlardan tezi yazan, tez danışmanı, tez yazım süresince katkı sağlayan ve ilerde bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda maddi ve manevi çıkar çatışması yoktu. Yazı için herhangi bir firmadan destek alınmadı. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında yürütüldü.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Science (SPSS) versiyon 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve/veya median (min-max) ve persentil, kategorik veriler ise sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Verileri normal dağılıma uygun çıkmadığından iki grup arasındaki analizlerde; kesikli verilerde Ki-Kare ya da Fisher testleri, sürekli verilerde Mann Whitney U Testi kullanıldı. Parametrik test varsayımlarına uymadığı belirlendiğinden bu parametreler için zaman bağlı grup için ölçüm değerlerinin karşılaştırmasında Friedman testi kullanıldı. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı Wilcoxon testi ile ayırt edildi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Bonferroni düzeltmesi yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda anlamlılık $p < 0.016$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hasta grubunda 17, kontrol grubunda 85 olgu vardı. Hasta grubundan biri tedavinin 6. ayından önce ex olduğu için son ölçümü yapılamamıştır. Hasta grubunun ortanca yaş değeri 11 (6-18) yıl, kontrol grubunun ise 12 (7-17) yıl olup aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.529$). Cinsiyet yönünden hasta grubunda 2 (%11,8) kız ve 15 (%88,2) erkek, kontrol grubunda 10 (%11,8) kız 75 (%88,2) erkek olup gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=1.000$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre karşılaştırılması

Parametre	Birim	Hasta	Kontrol	
		Median (Aralık)	Median (Aralık)	p
Yaş	yıl	11 (6-18)	12 (7-17)	0.529
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kız	2 (%11,8)	10 (%11,8)	1.000
	Erkek	15 (%88,2)	75 (%88,2)	

Hasta grubunu oluşturan 17 katılımcının 6 (%35,3)'sında akut lenfoblastik lösemi, 3 (%17,6)'ünde akut miyeloblastik lösemi, 3 (%17,6)'ünde Ewing sarkom, 2 (%11,8)'sinde osteosarkom ve geriye kalan 3'ünde Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma ve testis germ hücreli tümörü (teratom+yolk sac tümörü) vardı. Aldığı tedaviler tabloda özetlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta grubundaki malignitelerin dağılımı.

Tanı	Tedavi ismi	n	%
Akut Lenfoblastik Lösemi	BFM 2009	6	35,3
Akut Miyeloblastik Lösemi	BFM 2004	3	17,6
Ewing Sarkom	VDC/IE	3	17,6
Osteosarkom	EURAMOS	2	11,8
Hodgkin Lenfoma	ABVD	1	5,9
Burkitt Lenfoma	FAB LMB96	1	5,9
Testis Teratom+Yolk sac	BEP	1	5,9

ABVD: Adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin protokolü; **BEP:** Bleomisin etoposid sisplatin protokolü; **BFM :** Berlin Frankfurt Münster Protokolü, **EURAMOS:** European and American Osteosarcoma Studies (Avrupa ve Amerika Osteosarkom Çalışmaları Protokolü); **FAB LMB-96:** French-American-British Matur B-Hücreli Lenfoma 96 Protokolü, **VDC/IE:** Vinkristin doksorubisin siklofosomid ve ifosfamid etoposid protokolü

Kemoterapi öncesi hasta ve kontrol grup parametreleri karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi, sağ bacak, sol bacak, gövde tahmini kas oranları ile sağ ve sol el güç ortanca değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kemoterapi öncesi hasta ve kontrol grup parametrelerinin karşılaştırılması.

Parametre	Birim	Hasta Ortanca (Aralık)	Kontrol Ortanca (Aralık)	P
Vücut kitle indeksi	kg/m ²	17 (13,6-36,4)	20,9 (14,0-29,5)	0.120
Sağ bacak tahmini kas oranı	kg	4 (2,4-14,8)	5,2 (2,2-15,6)	0.230
Sol bacak tahmini kas oranı	kg	3,7 (2,3-15,0)	5,2 (2,3-15,4)	0.185
Sağ kol tahmini kas oranı	kg	1,0 (0,6-3,9)	1,5 (0,6-4,2)	0.055
Sol kol tahmini kas oranı	kg	1,0 (0,6-3,7)	1,4 (0,5-4,1)	0.062
Gövde tahmini kas oranı	kg	14,8 (10,6-39,6)	17,5 (10,2-48,9)	0.503
Sağ el güç	kg	14,9 (5,8-98,8)	17,2 (8,4-99,8)	0.285
Sol el güç	kg	14,7 (7,0-89,6)	16,4 (7,0-74,5)	0.246

Kemoterapi öncesi, kemoterapi sonrası üçüncü ve altıncı ay hasta vücut kitle indeksi ve kas parametreleri ortanca değerleri karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi, sağ bacak tahmini kas oranı, sol bacak tahmini kas oranı, sağ kol tahmini kas oranı, sol kol tahmini kas oranı, gövde tahmini kas oranı, sağ el güç ve sol el güç yönünden üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu. Kemoterapi öncesi ile üçüncü ay ve altıncı aylar karşılaştırıldığında üçüncü ve altıncı aydaki ortanca değerler kemoterapi öncesi ortanca değerlere göre tüm parametrelerde düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Üçüncü ay ile altıncı ay karşılaştırıldığında tüm parametreler üçüncü aya göre altıncı ayda daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kemoterapi öncesi ve sonrası hasta grubunun parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	Birim	Kemoterapi öncesi		Kemoterapi sonrası				p*	p**
Zaman/Persentil	ay/p	0	P	3	P	6	P		
		Ortanca (Aralık)		Ortanca (Aralık)		Ortanca (Aralık)			
Vücut kitle indeksi	kg/m ²	17 (13,6-36,4)	50	16,4 (12,2-41,7)	25-50		10-25	0.009	<0.001
		17 (13,6-36,4)				15,1 (11,1-37,0)		0.001	
				16,4 (12,2-41,7)		15,1 (11,1-37,0)		0.001	
Sağ bacak tahmini kas oranı	kg	4 (2,4-14,8)	50	3,7 (2,2-14,2)	25-50		25-50	0.001	<0.001
		4 (2,4-14,8)				3,2 (1,6-13,5)		0.001	
				3,7 (2,2-14,2)		3,2 (1,6-13,5)		0.001	
Sol bacak tahmini kas oranı	kg	3,7 (2,3-15,0)	50	3,6 (2,1-14,8)	25-50		25-50	<0.001	<0.001
		3,7 (2,3-15,0)				3,1 (1,6-14,0)		<0.001	
				3,6 (2,1-14,8)		3,1 (1,6-14,0)		0.001	
Sağ kol tahmini kas oranı	kg	1,0 (0,6-3,9)	50	0,8 (0,5-3,8)	25-50		25-50	<0.001	<0.001
		1,0 (0,6-3,9)				0,7 (0,0-3,6)		<0.001	
				0,8 (0,5-3,8)		0,7 (0,0-3,6)		0.001	
Sol kol tahmini kas oranı	kg	1,0 (0,6-3,7)	50	0,9 (0,5-3,6)	25-50		25-50	0.001	<0.001
		1,0 (0,6-3,7)				0,8 (0,4-3,2)		0.001	
				0,9 (0,5-3,6)		0,8 (0,4-3,2)		0.001	
Göğüs tahmini kas oranı	kg	14,8 (10,6-39,6)	50	14,4 (10,2-35,1)	25-50		25-50	0.001	<0.001
		14,8 (10,6-39,6)				14,0 (9,1-32,1)		0.001	
				14,4 (10,2-35,1)		14,0 (9,1-32,1)		0.001	
Sağ el güç	kg	14,9 (5,8-98,8)	50	14,5 (5,0-59,8)	25-50		10-25	<0.001	<0.001
		14,9 (5,8-98,8)				11,7 (2,8-45,3)		<0.001	
				14,5 (5,0-59,8)		11,7 (2,8-45,3)		<0.001	
Sol el güç	kg	14,7 (7,0-89,6)	50	11,4 (3,4-55,0)	25-50		10-25	<0.001	<0.001
		14,7 (7,0-89,6)				10,8 (2,2-42,0)		<0.001	
				11,4 (3,4-55,0)		10,8 (2,2-42,0)		<0.001	

p*:Wilcoxon Sıralı İşaretler testi (Bonferroni düzeltmesi $p^* < 0.016$ anlamlı) , **p**:** Friedman Testi ($p^{**} < 0.05$ anlamlı), **P:** Persentil

Hasta grubunda 3. ve 6. ay kreatinin kinaz, kreatin, albumin, kreatin kinaz/albumin oranı değerlerinin, kemoterapi öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük düzeylerde olduğu tespit edildi. Yine 6. ay kreatinin kinaz, kreatin, albumin, kreatin kinaz/albumin oranı değerlerinin de 3. aya göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlendi (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta grubunda zamansal kreatinin kinaz, kreatinin, albumin ve kreatinin kinaz/albumin değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre	Birim	Kemoterapi öncesi		Kemoterapi sonrası				p*	p**
Zaman/ Persentil	ay/p	0	P	3	P	6	P		
		Ortanca (Aralık)		Ortanca (Aralık)		Ortanca (Aralık)			
Kreatinin kinaz	U/L	92 (26-187)	50	32 (16-81)	<10		<10	<0.001	<0.001
		92 (26-187)				16 (1-65)		<0.001	
				32 (16-81)		16 (1-65)		<0.001	
Kreatinin	mg/dl	0.84 (0.50-1.11)	50	0.61 (0.40-0.93)	10- 25		<10	<0.001	<0.001
		0.84 (0.50-1.11)				0.41 (0.29-0.68)		<0.001	
				0.61 (0.40-0.93)		0.41 (0.29-0.68)		<0.001	
Albumin	mg/dl	4.6 (3.16-4.90)	50	3.65 (2.24-4.28)	<10		<10	<0.001	<0.001
		4.6 (3.16-4.90)				2.89 (2.0-3.90)		<0.001	
				3.65 (2.24-4.28)		2.89 (2.0-3.90)		<0.001	
Kreatin kinaz Albumin		19.6 (8.2-41.4)	50	0.19 (0.1-0.27)	<10		<10	<0.001	<0.001
		19.6 (8.2-41.4)				0.15 (0.08-0.28)		<0.001	
				0.19 (0.1-0.27)		0.15 (0.08-0.28)		0.04	

p*: Wilcoxon Sıralı İşaretler testi (Bonferroni düzeltmesi $p^* < 0.016$ anlamlı) , **p**:** Friedman Testi ($p^{**} < 0.05$ anlamlı), **P:** Persentil

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı malignitelerin tedavisinde yaygın onkolojik sorunlardan birisi de toksisiteler ve yan etkilerdir. Bunlar akut olarak ortaya çıkabileceği gibi belli bir süre geçtikten sonra da belirti verebilir. Çünkü malignite tedavisi uzun süreler alabilen bir tedavidir. Bu çocuklar aldıkları tedavilerin etkisinden dolayı çabuk yorulan, hareket kısıtlılığı olabilen, beslenmesi düzenli olmayan ve her bakımdan desteğe ihtiyacı olan katabolik evredeki çocuklardır. Bu gibi risk faktörleri altındaki çocuklarda daha nadir ya da gözden kaçabilen yan etkiler olabilmektedir. Bunlardan birisi de sarkopenidir. Sarkopeni ilk defa 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından vücut kas kütlesi ve kas gücünün progresif ve jeneralize kaybı olarak tanımlanmıştır (60). Kemoterapi alan hastalar ile sarkopeni arasındaki ilişki daha önce yapılan erişkin çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak literatürde çocuk hastalar ile ilgili bilgi çok azdır. Bu konuda ekstra çalışmalar yapılması farkındalığı arttıracaktır. Kemoterapi alan hastalarımızda sarkopeni gelişme riskinin kas, vücut ve biyokimyasal göstergeler bakımından anlamlı biçimde daha yüksek olduğu çalışmamızda saptandı.

Erişkinlerde sarkopeni üzerine yapılan birçok vardır. Van Vledder ve arkadaşlarının çalışmasına göre metastatik kolon kanseri olan 194 hastada prevelansı %19.4 olarak hesaplanmıştır (61). Prado ve ark. (62) meme kanseri ile takipli 55 hastada sarkopeni gelişme oranını %25 olarak tesbit etmiştir. Mir ve ark. (63) hepatoselüler kanser ile takipli 40 hastada sarkopeni insidansı %27,5 saptanmıştır. Huillard ve ark. (64) 61 medüller troid kanseri hastasında yaptığı çalışmada sarkopeni prevelansını %52,5 olarak göstermiştir. Sonuç olarak erişkin çalışmalarında sarkopeni sıklığını yaklaşık %50 olarak bildirmektedir. Çocuk hastalarda ise sarkopeni prevelansı ile ilgili çalışmalar daha az sayıdadır. Rayar ve ark. (65) 2013 yılında yaptıkları çalışmada 91 ALL tanılı hastada sarkopeni prevelansını %62 tesbit etmiş ve bunun hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu tanımlamıştır. Ritz ve ark. (66, 67) hepatoblastom tanılı 33 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmalarında sarkopeni sıklığını %52, nöroblastom tanılı 101 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmalarında sarkopeni sıklığını %63 olarak bildirmiştir. Romano ve ark. (68) yumuşak doku malignitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, çalışma başlangıcında %57.2 olan sarkopeni hasta oranı 12 ay tedaviden sonra %76.2'ye yükselmiştir. Joffe ve ark. (69) 2020 yılında

solid tümör tanılı 57 hastada yaptığı çalışmada sarkopeni prevalansını %68 bulmuştur. Bunlara karşılık Ijpm ve ark. (70) yüksek riskli nöroblastom tanılı 29 hastada tedavi öncesi ve sonrası iskelet kasında BT ile yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark gösterilemediğini bildirmiştir. Ancak iskelet kası dokusundaki adipoz doku kalınlığı artışı ile iskelet kası kalınlığı artışı olduğu için fark saptanamadığını açıklamıştır. Bu çalışmada da kas kütlesi azalışı mevcut olup adipoz doku ile kompanse edildiği için fark yokmuş izlenimi vermiştir. Sonuç olarak kemoterapi uygulanan çocuklarda sarkopeni oranı %70'lere kadar çıkabilmektedir. Ancak bizim çalışmamızda tedavi öncesi ile sonrasında tüm hastalarda sarkopeni geliştiği gösterildi. Çocuklarda sıklığın erişkinlere göre daha sık sarkopeni gelişmesini büyüme evresinde olan çocukların tedavi sürecinde metabolik olarak daha fazla etkilenmelerine bağlayabiliriz. Daha geniş prospektif, çok merkezli çalışmalar ile çocuklarda prevalans çalışmaları yapılabilir.

Zhang ve ark. (71) 2015'te yaptığı bir çalışmada erkek hastalarda sarkopeninin daha sık geliştiği bulunmuştur. Ariate ve ark. (72) 2018 yılında yaptığı çalışmada hem kanser hem kemoterapi sarkopeninin nedeni olarak gösterilmiş ancak cinsiyet ilişkili değişiklik görülmemiştir. Ritz ve ark. (66, 67) 2021 yılında yaptığı çalışmalarda nöroblastom tanılı 101 hasta ve yüksek riskli hepatoblastom tanılı 33 hastada kız cinsiyetinin daha ciddi sarkopeni için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Hem çocuk hem erişkin çalışmalarında görüldüğü gibi her iki cinsiyette de sarkopeni gelişmektedir. Çalışmamızda yeni tanı hastaları çalışma süresince prospektif olarak aldığımız için 17 hasta değerlendirebildik. Bu 17 hastadan 2 (%11.8)'si kız olduğu için cinsiyetler arası kıyas yapılamadı. Bu bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biriydi. Bunun yanı sıra kanser tedavisi gören hastalarımızın kas kütle miktarlarını gösteren bazal değerlerinde ciddi düşmeler görüldü. Sarkopenik değerler her iki cinsiyette de görüldüğü için kemoterapinin her iki cinsiyeti eşit olarak etkilediği sonucunu çıkardık ve sarkopeni gelişebileceğini tespit ettik. Daha büyük çalışmalarda ve benzer kemoterapi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda cinsiyet farkı daha net değerlendirilebilir. Ayrıca kas kütlesi üzerine etkili olan testosteron gibi hormonal faktörlerin de katkısı araştırılabilir.

Çalışmamızdaki hasta grubunun yaklaşık %35'i akut lenfoblastik lösemi %17,6'sı akut miyeloid lösemi hastalarından oluşmaktaydı ve hastane yatış süreleri

aldıkları kemotepi şemasından dolayı uzun olabilmektedir. Ancak bu hastalarda immobilizasyon dışında alınan kemoterapi sıklığının daha fazla olması ve oral alımın bozulması katabolik süreci arttırabilir. Bu çalışma ile çelişen yön ise çalışmanın %35'ini oluşturan diğer solid tümörlü hastalarda kemoterapi sıklığının üç dört haftada bir olmasına rağmen sarkopeninin saptanmasıdır. Bu durum bize kemoterapi yan etkisinin tedavi süresince etkili olduğunu göstermektedir. Zamansal olarak sarkopeni derinliği tedavi süresi ile birlikte artmaktadır. Çalışmamızda tedavi zamanı ile sarkopeni gelişimi arasında doğrusal bir orantı saptadık.

Romano ve ark. (73) 2022'de solid organ tümörü tanılı 20 hasta ile yaptıkları çalışmada tanı anında hastaların yaşlıtlarına göre sarkopenik olduğunu göstermiştir. Bu %57.2 olan sarkopeni hasta oranı 12 ay tedaviden sonra %76.2'ye yükselmiştir. Yazarlar bunun nedenini metastazları mevcutken tanı almaları ile açıklamıştır. Çalışmamızda değerlendirmelerimizi tanı konulur konulmaz herhangi bir tedavi işlemi yapılmadan önce yaptık. Tanı anında hastalarımızın kas miktarı ile gücü ve yaş cinsiyet uyumlu kontrol grubundaki kişilerin kas miktarı ile gücü arasında fark saptanmadı. Tedavi başlangıcında hastalarımızın tümünde sarkopeni yoktu. Performans durum ölçeğine göre değerlendirmelerine göre tüm hastalarımızda ECOG=0-1, Karnofsky: 90-100 olarak değerlendirildi. Bunu hastalarımızın genel durumlarının ve beslenmesinin iyi olmasına, destek palyatif ve yoğun bakım ihtiyacı gibi durumlarının olmamasına bağladık.

Sarkopeninin oluşum mekanizması için çeşitli faktörler ortaya sürülmüştür. Yoo ve ark. (74) fiziksel aktivitesi azalan hastalarda kaslardaki mitokondri mekanizması etkilenip ve ATP üretimi azalıp miyostatin üretimi artarak kas katabolizması meydana geldiğini göstermiştir. Coletti ve ark. (75) sisplatinin kasta Nf-Kb ekspresyonunu artırarak kas yıkımını azalttığı göstermiştir. Potansiyel sarkopeni patofizyolojisi açıklamalardan bir başkası olan artan STAT 3 aktivitesiyle TNF α gibi sitokinlerin kanda yükselmesi sonucu miyostatin salınımı ile kas yıkımının artmakta olduğu ise Silva, Ma ile Zimmers ve ark. (76-78) tarafından ortaya koyulmuştur. Tüm bu faktörler çalışmanın konusunu oluşturan sarkopenide rol oynayabilir ancak biz bu çalışmada çocukluk çağı malignitesi olan hastalarda biyoelektrik impedans yöntemi ve el dinamometresi ile sarkopeniyi ölçtük. Ayrıca biyokimyasal analizlerden yararlandık. Bu şekilde daha zor ve bulunması zor

belirteçler yerine non-invaziv yöntemler ile sarkopeniyi saptadık. Bu takip cihaz ve aletlerin yaygınlığının artırılması hastaların faydasına olacaktır. Sarkopeninin daha rahat takip edilebileceği bu yöntem ile erken tanı koyarak mortalite ve morbiditelerin önüne geçilebileceğini düşünüyoruz.

Kas kütlesindeki azalma kemoterapötiklerin yanı sıra steroid kullanımına da bağlı olabilir. Salehian ve ark. (79) moleküler düzeyde ortaya koyduğu şekilde steroidler miyozinin ağır zincirinde degradasyon ve miyozin sentezinde azalmaya neden olarak kas kütlesini azaltmaktadır. Çalışmamızda sadece lösemi ve lenfoma hastalarında steroid tedavileri kullanılmaktadır. Solid malignitesi olan hastalarımızda steroid kullanılmadı. Salehian ve ark. çalışmasında belirtildiği gibi sarkopeni gelişimine katkısı olabilir veya tablonun ağırlığını arttırabilir. Bu konuda net bir tartışma yapamamakta hastaların kemoterapi protokollerinde kullanılan steroid miktarı ile karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir.

Sarkopeniyi tanımlayan EWGSOP çalışma grubunun çocuklarda sarkopeni ölçümü için standart bir yöntemi olmasa da daha önceki çalışmalarda BT ve MRI ile ölçülen psoas kası indeksi, iskelet kası indeksi, dorsal kas bölgesi kullanılmıştır (80-82). Erişkinlerde Avrupa’da, Amerika Birleşik Devletleri’nde ve Asya’da kas gücünü göstermek için el dinamometresini ve biyoimpedans ölçümlerini kullanan çalışmalar mevcuttur (83-85). Çocukluk çağında el sıkma testi ve biyoimpedans ölçümlerini kullanarak sarkopeniyi ortaya koyan literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden çalışmamız literatüre katkı sağlamıştır.

Biyoimpedans cihazı ile yapılan ölçüm ucuz, hızlı, kolay olup hastane yatışı gerektirmemektedir. Hidrasyon ve açlık durumunda yanlış ölçüm yapabilmektedir. Ayrıca sağlıklı çocuklardan yapılmış standart ölçümler olmadığı için Murphy-Alfred ve ark. (86) çalışmalarında da bizim çalışmamızda olduğu gibi genelde yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrol grubu ile kıyas yapmıştır. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol ve hastalarımız arasında hem demografik hem de biyoimpedans cihazı ve el dinamometresi ölçümleri çalışma başlangıcında benzerdi. Kemoterapi alan grubumuzda zamanla hem kontrol grubuna göre hem de kendi bazal değerlerine göre sarkopenik değişimler oldu. Bu sonuçlar bu testlerin sarkopeniyi erken teşhiste faydalı olabileceğini bize göstermektedir.

Bunlar haricinde biyokimyasal yöntemler de bize yol gösterebilir. Kreatinin, kreatinin kinaz ve albumin düzeyleride sarkopeni gelişen hastalarda çok değerli bilgiler verebilir. Kreatinin ve kreatinin kinaz doğrudan kas ile ilgili olarak, albumin de beslenme ile dolaylı olarak sarkopeni gelişimini saptamamıza yardım edebilir. Rayar ve ark. (65) iskelet kasındaki azalma ile paralel olarak kreatinin kinaz (CK) değerinde de azalma olduğunu göstermiştir. Bizde zamanla birlikte azalan kreatinin kinaz değerleri saptadık ve bir önceki çalışma ile uyumluydu. Kreatinin de kas kütlesi yüksek olan kaslı çocuklarda daha yüksek değerlerde saptanabilmektedir. Kas kütlesi azalması sonucu böbrek problemleri olmayan hastalarda değerlerde düşme olmaktadır. Albumin ise malnutrisyon sebebiyle düşmektedir. Çünkü bu hastalar beslenmesi bozulan katabolik evredeki çocuklardır. Çalışmamızda retrospektif biyokimyasal analizler incelendi. Malnutrisyonda daha sensitif olan prealbuminin çalışılmaması çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Ayrıca çalışmamızda kreatinin kinaz, albumin oranına bakarakta değerlendirme yaptık. Kontrol hastalarında biyokimyasal değerlendirme yapamadığımız için yüksek sensitif ve spesifik değerlerde cut-off değeri tüm biyokimyasal analizlerde belirleyemedik. Bu yüzden persentil değerlendirmesi zamansal olarak yapıldı. Biyokimyasal analizlerden CK, albumin ve CK/albumin oranları persentil takiplerinde üçüncü aydan itibaren 10p altına inerek daha erken etkilenmektedir. Biyokimyasal analizlerin persentil kaybı biyoimpedans ve dinamometre ölçüm parametrelerinden üçüncü aydan itibaren daha önce bulgu vermektedir. Burada tek istisna kreatin değeri olup böbrek fonksiyonlarından etkilenebilmesi nedeni ile bunun olabileceğini düşündük. Biyoimpedans ve dinamometre ölçümlerinde persentil kayıpları altıncı ayı bulabilmektedir. Burada da dinamometre değerleri biyoimpedansa göre daha çabuk etkilenmektedir ve altıncı aydan sonra biyoimpedansa göre daha fazla azalma göstermektedir. Bu yüzden dinamometre ölçümleri takipte daha sensitif bilgiler vereceğini düşünmekteyiz.

Erişkinlerde sarkopeninin kemoterapi, cerrahi ve travma için prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği Hara ve ark. (87) ile Begini ve ark. (88) çalışmalarında göstermiştir. Stenholm ve ark. (89) 2008’de, Anandavadivelan ve ark. (90) 2016’da erişkin hastalarda gösterdiği üzere kanser sarkopeninin sebeplerinden birisidir ve kemoterapi toksisitesi için risk faktörüdür. Prado ve ark. (62) tarafından meme kanseri ile takipli 55 hastada sarkopenik olanlarda toksisite gelişme oranı %50 iken sarkopenik

olmayanlarda oranın %20 olduğu saptanmıştır. Antoun ve ark. (91) böbrek kanseri ile takipli 55 hastadan sarkopenik olanlarda doz bağımlı kemoterapi toksisitesi oranı %44 iken sarkopenik olmayanlarda %13 bulunmuştur. Bu toksisitenin kas yağ dağılımı bozulan vücutta lipofilik ve hidrofilik ilaçların gereken şekilde dağılamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çocukluk çağı malignitesi ile takip edilmekte olan çocuklar sarkopeni için kronik inflamasyon, azalmış fiziksel aktivite, kemoterapi yan etkileri, azalmış oral alım nedeniyle risk altındadır. Doz hesaplamalarında tahmini ideal vücut ağırlığı (IBW) ve obezlerde tahmini düzeltilmiş vücut ağırlığı (ABW) formülleri kullanılabilir. Buna rağmen Bauer ve ark. (92) ilaç dozu hesaplanırken ödem, hidrasyon ve tümörün boyutu nedeniyle vücut alanı (m^2) ve kilo ile yapılan geleneksel hesaplamalarda hata olabileceğini göstermiştir. İskelet kası miktarı ve su tutulumu göz önünde bulundurulmadığı için hastalara aşırı miktarda kemoterapötik veriliyor olabilir (31). Wolfe ve ark. (93) göre kas kütlelerinde azalma nedeniyle kemoterapötiklerin vücutta dağılımının bozulması ve/veya toksik doza kolay ulaşması nedeniyle sarkopenisi olan hastalarda doz bağımlı kemoterapi toksisitesi diğer hastalara göre 3 kat daha fazla görülmüştür. Özellikle sarkopenik obezite de toksisiteler açısından risklidir. Bu hastalarda kilo yağ kütlesi artışı nedeniyle artmış gibi görünmesine rağmen yağsız vücut kitlesi azalmıştır. Bu yüzden apendiküler yağsız yumuşak doku indeksinin doz hesaplamalarında kullanılabileceği bildirilmektedir. Ayrıca çocuk hastalar vücut boyutları nedeniyle toksisiteye daha yatkın olduğu için sarkopeni gözden kaçırılmamalıdır. Çocuk hastalarda sarkopeni ile kemoterapi toksisitesi arasında ilişki gösteren bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Kawakubo ve ark. (93) yüksek riskli nöroblastom ile takipli 13 hastada yaptığı çalışmada kas kaybı hızındaki azalmanın hastalığın progresyonu riskinde azalma ile paralel olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler bize sarkopeni olmayan hastalarda toksisite yoksa doz kısıtlamasına gitmeye gerek yoktur. Toksisitenin artma ihtimali yüksek olan sarkopeni hastalarında ise toksisite nedeni ile doz azaltmalarına gidilmesi ile nükslerin çıkabileceğini çağrıştırmaktadır. Biz de bu çalışmamız ile kemoterapi alan çocuklardaki sarkopeni oluşumunun tahminden fazla olduğu, bu nedenle kullanılan doz hesaplama yöntemlerinin hatalı olabileceğini göstermek istedik. Sarkopeni ile mücadele ile önlenmesi sonrası azalan toksisiteler nedeniyle doz kısıtlamalarına gidilmeyecek olması sağ kalım hızlarına katkı sağlayacaktır.

Sarkopeni patofiyolojisinde fiziksel aktivitenin azalması önemli rol oynadığı için tedavi ve önlenmesinde egzersiz önemli bir yer kaplamaktadır. Bianco ve ark. (94) 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre hematolojik malignitesi olan çocuklarda fiziksel aktivite azalmaktadır. San Juan ve ark. (95) 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre ise ALL tedavisi almakta olan çocuklarda fiziksel kapasite ve yaşam kalitesi düşmektedir ve bu hastaların düzenli bir egzersiz programı sonrası tedavi uyumu artmakta, ağrıları azalmaktadır. Lösemi hastaları uzun süre yatarak tedavi alma zorunluluğu olan protokoller almaktadırlar. Bu durum hastalarda fiziksel aktiviteyi kısıtlamaktadır. Bizim lösemi hastalarımızda da benzer bir durum mevcuttu. Ancak siklus araları açık olan diğer malignite hastaları da tedavi sonrası bir sonraki kürüne kadar taburcu olmasına rağmen febril nötropeni, kusma, beslenememe ve kan değerlerinde düşmeye bağlı transfüzyon ihtiyacı sonucu yatış sürecinde artış olması, mukozitlere bağlı gastrointestinal yan etkiler gibi nedenlerden dolayı benzer sorunları yaşamaktadır. Mevcut hastalarımıza egzersiz desteği ile kas kütlesindeki değişikliği takip eden bir başka çalışma planlanabilir. Baumann ve ark. (96) 2013'te, Stössel ve ark. (97) 2020'de belirttiği üzere kanser hastalarının kas kayıplarını önleyici klinik egzersiz programları kas gücünde, vücut kas dağılımında, uykuda ve ağrı kontrolünde olumlu etkiler yapmıştır. Ülkemizde de sarkopeni farkındalığının artması ile kanser hastası çocukların tedavilerinde egzersizin bir rutin haline gelmesini umuyoruz. Ancak Nakamura ve ark. (98) çalışmalarında gösterdiği üzere egzersizlerin zamanlaması, miktarı ve yöntemi ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu hastaların immobizasyondan kurtarılması, imkan dahilinde taburcu edilerek ev ortamına sokulması sarkopeni önlenmesi üzerine olumlu etkiler yapacaktır.

Hayatının bir döneminde kanserle mücadele etmiş şu anda sağlıklı olan çocuklardaki fiziksel aktivite ve kas yoğunluğu ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Ness ve ark. (79) kanser tedavisi almış kişilerin sağlıklı kardeşlerine göre 8,5 kat daha fazla kas iskelet hastalığı tanısı aldıklarını ve 2 kat daha fazla performans kısıtlılığı yaşadığını bildirmiştir. Vatanen ve ark. (99) yüksek riskli nöroblastom tedavisi almış 19 kişinin yaş cinsiyet uyumlu kontrol grubuna göre fiziksel performansı ölçen testlerle yaptığı çalışmalarında yorgunluk bildirme ve testi tamamlayamama oranını daha yüksek tesbit etmiştir. Nakayama ve ark. (100) 2021 yılında kanseri atlatan hastalarla çalışmış ve uzun vadede sarkopeninin yerini

obeziteye bıraktığını ve bu eğilimin kraniyal radyoterapi ile arttığını ortaya koymuştur. Guo ve ark. (101) 2021 yılında yüksek riskli nöroblastom hastalığını atlatan bireylerde uzun vadede sarkopeninin geç puberte, boy kısalığı, büyüme geriliği, mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hali hazırda kemoterapisi devam eden çocuk hastalarda görülen sarkopeni ile ilgili çalışma literatürde oldukça kısıtlıdır. Bizim bu çalışmadaki amacımız çocukluk çağı malignitesi nedeniyle tedavi alan hastalarda sarkopeninin yaygınlığını ortaya koymak; sarkopeni konusundaki farkındalığı arttırarak hastaların tedaviden göreceği zararı azaltmak ve hastaların tedaviye olan uyumunu arttırmaktır. Uzun vadede kanserden sağ çıkan hastaların takibinde kas kazanımının da değerlendirilmesini içeren parametrelerin eklenmesi faydalı olacaktır.

Çalışmamızın birkaç kısıtlaması vardır. Öncelikle hasta sayımız belirli bir dönemde sadece yeni tanı alan kanser hastalarıyla çalışmamız nedeniyle bazı çalışmalara göre sayı yönünden azdır. Bu nedenle cinsiyetle ilişki, yaşla ilişki ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek enfeksiyon ve toksisitelerle ilişkilerle ilgili veri elde edilememiştir. Ayrıca tek merkezli yaptığımız bu çalışma tüm dünyadaki tüm kanserli çocukların durumunu yansıtamayabilir. Biyokimyasal analizleri kontrol grubunda değerlendiremedik. Buda çalışmamızın diğer kısıtlılıklarından olup ileri çalışmalarda bunların karşılaştırılarak cut-off değerleri ve persentil eğrilerinin çizilmesi için geniş çalışmalar planlanabilir.

Çalışmanın güçlü yanları biyoimpedans ile vücuttaki kas dağılımının yanı sıra fonksiyonel kas ölçümü için el dinamometresinin kullanılmış olmasıdır. Çalışmamız çocuk hastalarda biyoimpedans cihazı ile ölçülen kas miktarı, el kavrama testi ile ölçülen kas gücü ve biyokimyasal parametrelerin bir arada bulunduğu literatürdeki tek çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çocukluk çağı malignitesi tanısı ile takip edilen hastalarda kas kütlesi dramatik şekilde etkilenmektedir. Kanda biyokimyasal CK, kreatinin ve albumin değerleri düşmektedir. Kas kütlesi kaybına bağlı uzun ve kısa vadede hastanın mortalite ve morbiditesini etkileyecek değişiklikler ortaya çıkabilir.

Bu konuda önerilerimiz:

1. Çocukluk çağı malignitesi ile takip edilen hastaların kas kütlesi, el kavrama gücü parametreleri ile biyokimyasal değerlerde ve oranlarda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür.
2. Kas kütlesi ölçümü için radyasyon riski bulunmayan biyoimpedans cihazı çocuklarda kullanılarak gövde, sağ kol, sol kol, sağ bacak ve sol bacak kaslarının miktarında istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterildi.
3. El dinamometresi kullanılarak hastalarda tedavi ilerledikçe el kavrama kası kuvvetinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterildi.
4. Çocukluk çağı malignitesi tedavisi başlanan hastaların kas kütlesinin rutin ölçümü gerekliliği vardır.
5. Malignitesi olan hastaların verilerinin kıyası açısından sağlıklı çocukların kas kütlesi miktarına yönelik persantil değerlerinin ortaya koyulmalıdır.
6. Biyokimyasal analizlerden CK, albumin ve CK/albumin oranları persentil takiplerinde daha erken etkilenmektedir.
7. Biyokimyasal analizlerin persentil kaybı kas parametrelerinden daha önce bulgu vermektedir.
8. Kas kütlesi azalan hastalar olası yan etkilere daha açık olacağı için çocuklarda kas miktarını arttıracak standardize bir sarkopeni tedavisine ihtiyaç vardır.
9. Sarkopeninin hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerinde etkilerini göstermek için daha kapsamlı, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(3):177-93.
2. Karaman S. Signs and Symptoms Accompanying Childhood Cancers. *Journal of Child*. 2014;14(1):16-21.
3. EYİĞÖR S, KUTSAL YG. REASON OF PROGRESSIVE LOSS OF FUNCTION AND FRAILITY IN ELDERLY: SARCOPENIA. *Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi*. 2013;16(4).
4. Suzuki D, Kobayashi R, Sano H, Hori D, Kobayashi K. Sarcopenia after induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: its clinical significance. *International journal of hematology*. 2018;107(4):486-9.
5. Tan B, Brammer K, Randhawa N, Welch N, Parsons S, James E, et al. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2015;41(3):333-8.
6. Council NR. Childhood cancer survivorship: improving care and quality of life. 2003.
7. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG, Lynch JC, Qualman SJ, Shimada H, et al. Molecular classification of rhabdomyosarcoma—genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. *The American journal of pathology*. 2009;174(2):550-64.
8. Kalebic T, Tsokos M, Helman LJ. In vivo treatment with antibody against IGF-1 receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down-regulates p34cdc2. *Cancer Research*. 1994;54(21):5531-4.
9. Rosenbluth EM, Shelton DN, Sparks AE, Devor E, Christenson L, Van Voorhis BJ. MicroRNA expression in the human blastocyst. *Fertility and sterility*. 2013;99(3):855-61. e3.
10. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clinical interventions in aging*. 2010;5:217.
11. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(17):3201-6.
12. Gioia G. The Impact of Sarcopenia on Elderly Cancer Patients. *Archive of Gerontology and Geriatrics Research*. 2017;3(1):003-9.
13. Dupont J, Dedeyne L, Koppo K, Verschueren S, Tournoy J, Gielen E. Influence of the new EWGSOP2 consensus definition on studies involving (pre) sarcopenic older persons. *Comment*

- on «Sarcopenia» by Tournadre et al. *Joint Bone Spine* 2019; 86 (3): 309-14. *Joint Bone Spine*. 2020;87(3):275-6.
14. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*. 2014;43(6):748-59.
 15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31.
 16. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology*. 2003.
 17. Sudharshan S, Dyavaiah M. Astaxanthin protects oxidative stress mediated DNA damage and enhances longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biogerontology*. 2021;22(1):81-100.
 18. Paintin J, Cooper C, Dennison E. Osteosarcopenia. *British journal of hospital medicine*. 2018;79(5):253-8.
 19. Reiss J, Iglseder B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2019;52(7):688-93.
 20. Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: A case of geroscience. *Aging Medicine*. 2019;2(3):147-56.
 21. Daly R. Exercise and nutritional approaches to prevent frail bones, falls and fractures: an update. *Climacteric*. 2017;20(2):119-24.
 22. Lombardi G, Sanchis-Gomar F, Perego S, Sansoni V, Banfi G. Implications of exercise-induced adipo-myokines in bone metabolism. *Endocrine*. 2016;54(2):284-305.
 23. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *The American journal of medicine*. 2006;119(6):526. e9-. e17.
 24. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *Journal of cellular biochemistry*. 2015;116(5):687-95.
 25. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(1):150-5.
 26. Bahat G, Altinkaynak M, Karan MA. Handgrip strength cut-offs to define sarcopenia in Turkish population. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2021;33(1):207-8.
 27. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): study protocol. *Pilot and feasibility studies*. 2016;2(1):1-10.

28. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum Jr A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *The Lancet*. 2015;386(9990):266-73.
29. Daly LE, Ni Bhuachalla EB, Power DG, Cushen SJ, James K, Ryan AM. Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(2):315-25.
30. Joglekar S, Nau PN, Mezhir JJ. The impact of sarcopenia on survival and complications in surgical oncology: a review of the current literature. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(5):503-9.
31. Barret M, Antoun S, Dalban C, Malka D, Mansoubakht T, Zaanani A, et al. Sarcopenia is linked to treatment toxicity in patients with metastatic colorectal cancer. *Nutrition and cancer*. 2014;66(4):583-9.
32. Rier HN, Jager A, Meinardi MC, van Rosmalen J, Kock MC, Westerweel PE, et al. Severe sarcopenia might be associated with a decline of physical independence in older patients undergoing chemotherapeutic treatment. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(6):1781-9.
33. Mohile SG, Fan L, Reeve E, Jean-Pierre P, Mustian K, Peppone L, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1458.
34. Sousa A, Guerra R, Fonseca I, Pichel F, Ferreira S, Amaral T. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70(9):1046-51.
35. Ryan AM, Power DG, Daly L, Cushen SJ, Bhuachalla EN, Prado CM. Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2016;75(2):199-211.
36. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Group AahEW. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition*. 2003;22(3):321-36.
37. Reber E, Gomes F, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Nutritional risk screening and assessment. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(7):1065.
38. Biferali B, Proietti D, Mozzetta C, Madaro L. Fibro-adipogenic progenitors cross-talk in skeletal muscle: the social network. *Frontiers in physiology*. 2019;10:1074.
39. Zinna EM, Yarasheski KE. Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2003;6(1):87-93.
40. Papa EV, Dong X, Hassan M. Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review. *Clinical interventions in aging*. 2017;12:955.

41. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Association*. 2013;14(8):542-59.
42. McDonald CK, Ankarfeldt MZ, Capra S, Bauer J, Raymond K, Heitmann BL. Lean body mass change over 6 years is associated with dietary leucine intake in an older Danish population. *British Journal of Nutrition*. 2016;115(9):1556-62.
43. Alway SE, Pereira SL, Edens NK, Hao Y, Bennett BT. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) enhances the proliferation of satellite cells in fast muscles of aged rats during recovery from disuse atrophy. *Experimental gerontology*. 2013;48(9):973-84.
44. Vallejo J, Spence M, Cheng A-L, Brotto L, Edens NK, Garvey SM, et al. Cellular and physiological effects of dietary supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) and β -alanine in late middle-aged mice. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150066.
45. Brisbois T, De Kock I, Watanabe S, Mirhosseini M, Lamoureux D, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Annals of Oncology*. 2011;22(9):2086-93.
46. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nunez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(5):349-54.
47. Iolascon G, de Sire A, Calafiore D, Moretti A, Gimigliano R, Gimigliano F. Hypovitaminosis D is associated with a reduction in upper and lower limb muscle strength and physical performance in post-menopausal women: a retrospective study. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(1):23-30.
48. Rolland Y, Dupuy C, van Kan GA, Gillette S, Vellas B. Treatment strategies for sarcopenia and frailty. *Medical Clinics*. 2011;95(3):427-38.
49. Ceglia L, Chiu GR, Harris SS, Araujo AB. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and physical function in adult men. *Clinical Endocrinology*. 2011;74(3):370-6.
50. Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, Baracos VE, Reiman T, Mazurak VC. Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117(16):3774-80.
51. Smith GI, Atherton P, Reeds DN, Mohammed BS, Rankin D, Rennie MJ, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids augment the muscle protein anabolic response to hyperinsulinaemia–hyperaminoacidaemia in healthy young and middle-aged men and women. *Clinical science*. 2011;121(6):267-78.

52. Gingras AA, White PJ, Chouinard PY, Julien P, Davis TA, Dombrowski L, et al. Long-chain omega-3 fatty acids regulate bovine whole-body protein metabolism by promoting muscle insulin signalling to the Akt–mTOR–S6K1 pathway and insulin sensitivity. *The Journal of physiology*. 2007;579(1):269-84.
53. Yasuda M, Tanaka Y, Kume S, Morita Y, Chin-Kanasaki M, Araki H, et al. Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(7):1097-108.
54. Bounoux P, Hajjaji N, Ferrasson M, Giraudeau B, Couet C, Le Floch O. Improving outcome of chemotherapy of metastatic breast cancer by docosahexaenoic acid: a phase II trial. *British journal of cancer*. 2009;101(12):1978-85.
55. Briggs DI, Andrews ZB. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology*. 2011;93(1):48-57.
56. Chen Ja, Splenser A, Guillory B, Luo J, Mendiratta M, Belinova B, et al. Ghrelin prevents tumour-and cisplatin-induced muscle wasting: characterization of multiple mechanisms involved. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015;6(2):132-43.
57. Brewster LM, Mairuhu G, Sturk A, van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. *American heart journal*. 2007;154(4):655-61.
58. Nural C. Sıvı Kromatografisi-kütle Spektrometresi ve Rutin Spektrofotometrik Yöntemler ile Ölçülen Kreatinin Düzeylerinin Karşılaştırılması ve EGFR Hesabı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020.
59. Infusino I, Panteghini M. Serum albumin: accuracy and clinical use. *Clinica Chimica Acta*. 2013;419:15-8.
60. Rosenberg IH. Summary comments. *The American journal of clinical nutrition*. 1989;50(5):1231-3.
61. Van Vledder M, Levolger S, Ayez N, Verhoef C, Tran T, Ijzermans J. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Journal of British Surgery*. 2012;99(4):550-7.
62. Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, Reiman T, Mourtzakis M, Tonkin K, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clinical cancer research*. 2009;15(8):2920-6.
63. Mir O, Coriat R, Blanchet B, Durand J-P, Boudou-Rouquette P, Michels J, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PloS one*. 2012;7(5):e37563.

64. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, Tlemsani C, Giroux J, Boudou-Rouquette P, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *British journal of cancer*. 2013;108(5):1034-41.
65. Rayar M, Webber CE, Nayiager T, Sala A, Barr RD. Sarcopenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2013;35(2):98-102.
66. Ritz A, Kolorz J, Hubertus J, Ley-Zaporozhan J, von Schweinitz D, Koletzko S, et al. Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(5):e28862.
67. Ritz A, Froeba-Pohl A, Kolorz J, Vigodski V, Hubertus J, Ley-Zaporozhan J, et al. Total psoas muscle area as a marker for sarcopenia is related to outcome in children with neuroblastoma. *Frontiers in Surgery*. 2021:333.
68. Romano A, Triarico S, Rinninella E, Natale L, Brizi MG, Cintoni M, et al. Clinical Impact of Nutritional Status and Sarcopenia in Pediatric Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Pilot Retrospective Study (SarcoPed). *Nutrients*. 2022;14(2).
69. Joffe L, Shen W, Shadid G, Jin Z, Ladas EJ. Skeletal muscle and adipose tissue changes in the first phase of treatment of pediatric solid tumors. *Cancer medicine*. 2021;10(1):15-22.
70. IJpma I, Lequin MH, Nievelstein RA, Fiocco M, Tissing WJ. Body composition of patients with neuroblastoma using computed tomography. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(12):e29337.
71. Zhang G, Li X, Sui C, Zhao H, Zhao J, Hou Y, et al. Incidence and risk factor analysis for sarcopenia in patients with cancer. *Oncology letters*. 2016;11(2):1230-4.
72. Arrieta H, Hervás G, Rezola-Pardo C, Ruiz-Litago F, Iturburu M, Yanguas JJ, et al. Serum myostatin levels are higher in fitter, more active, and non-frail long-term nursing home residents and increase after a physical exercise intervention. *Gerontology*. 2019;65(3):229-39.
73. Romano A, Triarico S, Rinninella E, Natale L, Brizi MG, Cintoni M, et al. Clinical Impact of Nutritional Status and Sarcopenia in Pediatric Patients with Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Pilot Retrospective Study (SarcoPed). *Nutrients*. 2022;14(2):383.
74. Yoo S-Z, No M-H, Heo J-W, Park D-H, Kang J-H, Kim SH, et al. Role of exercise in age-related sarcopenia. *Journal of exercise rehabilitation*. 2018;14(4):551.
75. Coletti D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. *European journal of translational myology*. 2018;28(2).
76. Silva KAS, Dong J, Dong Y, Dong Y, Schor N, Tweardy DJ, et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(17):11177-87.

77. Ma JF, Sanchez BJ, Hall DT, Tremblay AMK, Di Marco S, Gallouzi IE. STAT 3 promotes IFN γ /TNF α -induced muscle wasting in an NF- κ B-dependent and IL-6-independent manner. *EMBO molecular medicine*. 2017;9(5):622-37.
78. Zimmers TA, Fishel ML, Bonetto A, editors. *STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia*. *Seminars in cell & developmental biology*; 2016: Elsevier.
79. Ness KK, Mertens AC, Hudson MM, Wall MM, Leisenring WM, Oeffinger KC, et al. Limitations on physical performance and daily activities among long-term survivors of childhood cancer. *Annals of internal medicine*. 2005;143(9):639-47.
80. Shirai H, Kaido T, Hamaguchi Y, Yao S, Kobayashi A, Okumura S, et al. Preoperative low muscle mass has a strong negative effect on pulmonary function in patients undergoing living donor liver transplantation. *Nutrition*. 2018;45:1-10.
81. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, Lieffers JR, Baracos VE, Bain VG, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10(2):166-73. e1.
82. Lee CS, Cron DC, Terjimanian MN, Canvasser LD, Mazurek AA, Vonfoerster E, et al. Dorsal muscle group area and surgical outcomes in liver transplantation. *Clinical transplantation*. 2014;28(10):1092-8.
83. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People A. J. Cruz-Gentoft et al. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-23.
84. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(4):249-56.
85. Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2014;15(2):95-101.
86. Murphy-Alford AJ, White M, Lockwood L, Hallahan A, Davies PS. Body composition, dietary intake and physical activity of young survivors of childhood cancer. *Clinical Nutrition*. 2019;38(2):842-7.
87. Hara N, Iwasa M, Sugimoto R, Mifuji-Moroka R, Yoshikawa K, Terasaka E, et al. Sarcopenia and sarcopenic obesity are prognostic factors for overall survival in patients with cirrhosis. *Internal Medicine*. 2016;55(8):863-70.

88. Begini P, Gigante E, Antonelli G, Carbonetti F, Iannicelli E, Anania G, et al. Sarcopenia predicts reduced survival in patients with hepatocellular carcinoma at first diagnosis. *Annals of hepatology*. 2017;16(1):107-14.
89. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity- definition, etiology and consequences. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008;11(6):693.
90. Anandavadivelan P, Brismar TB, Nilsson M, Johar AM, Martin L. Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2016;35(3):724-30.
91. Antoun S, Baracos V, Birdsell L, Escudier B, Sawyer M. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Annals of oncology*. 2010;21(8):1594-8.
92. Bauer J, Jürgens H, Frühwald MC. Important aspects of nutrition in children with cancer. *Advances in Nutrition*. 2011;2(2):67-77.
93. Kawakubo N, Kinoshita Y, Souzaki R, Koga Y, Oba U, Ohga S, et al. The influence of sarcopenia on high-risk neuroblastoma. *Journal of Surgical Research*. 2019;236:101-5.
94. Bianco A, Patti A, Thomas E, Palma R, Maggio MC, Paoli A, et al. Evaluation of fitness levels of children with a diagnosis of acute leukemia and lymphoma after completion of chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer medicine*. 2014;3(2):385-9.
95. San Juan A, Chamorro-Viña C, Maté-Muñoz J-L, Del Valle MF, Cardona C, Hernández M, et al. Functional capacity of children with leukemia. *International journal of sports medicine*. 2008;29(02):163-7.
96. Baumann FT, Bloch W, Beulertz J. Clinical exercise interventions in pediatric oncology: a systematic review. *Pediatric research*. 2013;74(4):366-74.
97. Stössel S, Neu MA, Wingerter A, Bloch W, Zimmer P, Paret C, et al. Benefits of exercise training for children and adolescents undergoing cancer treatment: results from the randomized controlled MUCKI trial. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:243.
98. Nakamura N, Kishimoto K, Ishida T, Nakamura S, Tamura A, Kozaki A, et al. Muscle mass change during chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma: A retrospective case series of 24 patients. *European Journal of Pediatrics*. 2021;180(11):3265-71.
99. Vatanen A, Hou M, Huang T, Söder O, Jahnukainen T, Kurimo M, et al. Clinical and biological markers of premature aging after autologous SCT in childhood cancer. *Bone marrow transplantation*. 2017;52(4):600-5.

100. Nakayama H, Noguchi M, Fukano R, Ueda T, Taguchi S, Yoshimaru K, et al. Sarcopenia and obesity in long-term survivors of childhood leukemia/lymphoma: A report from a single institution. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2021;51(7):1100-6.
101. Guo M, Zemel BS, Hawkes CP, Long J, Kelly A, Leonard MB, et al. Sarcopenia and preserved bone mineral density in paediatric survivors of high-risk neuroblastoma with growth failure. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021;12(4):1024-33.



EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAM BELGESİ



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

17.10.2022

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 17.10.2022

TOPLANTI SAATİ : 13:00 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)

TOPLANTI NO : 2022/09

PROJE KARAR NO : 2022-307 (Değerlendirilme Tarihi: 17.10.2022)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Erman ATAŞ'ın sorumlu araştırmacı, Asistan Dr. İrem Ayşe ATASOY'un sorumlu araştırmacı olduğu, 2022/307 kayıt numaralı, "**Çocukluk Çağı Malignitelerinde Kemoterapi Tedavisinin Hastaların Kas Kütlesine Olan Etkisi**" isimli tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmacının gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Adı Soyadı ve Görev Yeri	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Gülhane Anestezi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Gülhane Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR (Gülhane Üroloji, Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR (Enstitü Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve Nükleer Savunma Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCI (Gülhane Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN (Gülhane Genel Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
7	Prof. Dr. Cantürk TAŞCI (Gülhane Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
8	Prof. Dr. Necmiye Ün YILDIRIM (Gülhane Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Fakültesi)	Üye	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANİ (Gülhane Tıp Fakültesi, Histoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Sekreter	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi, Doğum ve Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Gülhane Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
13	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa GÜNEY (Gülhane Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	
14	Dr. Öğr. Üyesi Eray Serdar YURDAKUL (Gülhane Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı Başkanlığı)	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

EK 2. TUEK ONAM BELGESİ



T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Güllane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI GÜLLANE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ - GÜLLANE FAH TİPTA
UZMANLIK EĞİTİM KURULU TUEK
28.01.2023 11:49 E-50687469-799-418



Sayı : E-50687469-799
Konu : Araştırma İzni (Dr. İrem Ayşe
ATASOY)

Sayın: Dr. İrem Ayşe ATASOY
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Birimi)

“Çocukluk Çağı Malignitelerinde Kemoterapi Tedavisinin Hastaların Kas Kütlesine Olan Etkisi” başlıklı tez çalışmanızı hastanemizde uygulama talebiniz Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunun 25.08.2022 tarih ve 17 no’lu toplantısında görüşülerek kabul edilmiştir.

Klinik Araştırmalar Yönetmeliğinin 23. maddesine istinaden etik kurul onayı alındıktan sonra araştırmaya başlanabilir. Aynı Yönetmeliğin 1. Bendi uyarınca araştırmanın bütçesinin karşılanmasından araştırmacılar sorumludur.

Gereğini rica ederim,

e-imzalıdır.

Prof. Dr. Cevdet Serkan GÖKKAYA
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1a3c19a1-c8d7-4dae-b104-caee5c221b88 Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>

Genel Dr. Tıvık Sağlam Cđ. Edik/ANK

Bilgi için: Meral AYDIN

Telefon: Faks No:

Veri Hazırlama ve Kontrol İşlt.

e-Posta: meral.aydin3@saglik.gov.tr İnternet Adresi: meral.aydin3@saglik.gov.tr

Telefon No: (0 312) 304 61 06



EK 3. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

1-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı : İrem Ayşe ATASOY

Doğum Yeri ve Tarihi : E

Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Hali : Evli

İletişim Adresi ve Telefonu: Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk

Sağlığı ve Hastalıkları AD, Etlik/Keçiören/Ankara, +

Yabancı Dili : İngilizce

2-Eğitimi

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (2011-2017)
- Özel Asır Anadolu Lisesi- İstanbul (2007-2011)
- Özel Ümit İlköğretim Okulu-Eskişehir (2000-2007)

3-Ünvanları

- Tıp Doktoru (2017)

4-Mesleki Deneyimi

- İstanbul Taksim Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi(2017-2018)
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD (2018-2022)

EK 4. KATILIMCI ONAM BELGESİ

Araştırma Projesinin Adı: Çocukluk Çağı Malignitelerinde Kemoterapi Tedavisinin Hastaların Kas Kütlesine Olan Etkisi

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Erman ATAŞ

Diğer Araştırmacının Adı: Dr. İrem Ayşe ATASOY

Değerli anne ve babalar,

Çocuğunuzun ve annelerinin kliniğimizde yapılması planlanan “Çocukluk Çağı Malignitelerinde Kemoterapi Tedavisinin Hastaların Kas Kütlesine Olan Etkisi” isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuz ve sizin bu çalışmaya davet edilme sebebiniz; kanser tedavisi esnasında kas kütlesinde olan değişimi ortaya koyarak bunun olası sonuçları ile ilgili yeni çalışmaların önünü açmaktır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Siz ve çocuğunuzun çalışmaya katılması konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer çocuğunuzun katılmasını isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışma için Eylül 2021- Mart 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Onkoloji bölümünde kanser tanısı alıp tedavisi başlayan hastalar belirlenecektir.

- Çocuğum ve ben bu çalışmaya katılmalı mıyız?

Çocuğunuz ve sizin bu çalışmada yer alıp almaması tamamen size bağlıdır. Eğer katılmasına izin verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda çocuğunuzun çalışmadan çekebilirsiniz. Eğer katılmasını istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından çocuğunuz için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çocuğunuzun çalışmaya devam etmesinin yararlı olmayacağına karar verebilir ve onu çalışma dışı bırakabilir.

- Çocuğum bu çalışmaya katılırsa onu neler bekliyor?

Bu araştırma kapsamında çocuğunuzun tanı anında, tedavinin 3. Ve 6. Aylarında biyoimpedans cihazı ile kas kütlesi ölçülecektir bu işlem sırasında çocuğunuz herhangi bir acı veya rahatsızlık hissetmeyecektir. İşlem esnasında cihazın üzerinde ayakta durması ve ellerinde cihazın parçasını tutması yeterlidir. El dinamometresi ile el kas kavrama gücü ölçülecektir. Bunun için çocuğunuzdan üç kere eline verdiğimiz plastik cismi tüm gücüyle sıkmasını isteyeceğiz ve bu üç ölçümün ortalamasını kullanacağız. Çocuğunuzun bu çalışmada kalma süresi altı ay olarak düşünülmüştür.

- Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Bu çalışmamızda çocukluk çağında malignite tanısı alan hastalarda kemoterapi tedavisinin kas kütlesine olan etkisini araştırmaktayız. Kas kütlesinde olan değişimin tesbiti ile kemoterapiye bağlı yan etkilerin önlenmesine tedavi sonrası takiplerde kas kütlesine önem verilmesine yardımcı olabilirsiniz.

- Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

(Bu bölüm aynen korunacaktır) Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimliği açıklanmayacaktır.

- Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Dr. İrem Ayşe ATASOY

GÖREVİ: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Asistan Doktor.

TELEFON: (

(Katılımcı çocuğun ebeveyninin beyanı) SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Prof. Dr. Erman ATAŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Çocuğumun ve benim araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Velisinin adı-soyadı:

Tarih:

Tel:

Velisinin imzası:

Araştıracının adı-soyadı, ünvanı: İrem Ayşe ATASOY (Asistan Doktor)

Adres: Gülhane EAH. Dr.Tevfik Sağlam Cd. No:1 Çocuk Binası Etlik/Keçiören /ANKARA

Tel: 0533 678 83 31

İmza:

Tarih:

EK 5. VERİ TOPLAMA FORMU

	Tanı	3.Ay	6.Ay
TC Kimlik numarası:			
Yaşı			
Cinsiyeti			
Telefon			
Hastanın kilosı			
Hastanın boyu			
Vücut kitle indeksi			
Hastanın malignite tanısı			
Kemoterapi protokolü			
Sağ kol tahmini kas oranı			
Sol kol tahmini kas oranı			
Sağ bacak tahmini kas oranı			
Sağ bacak tahmini kas oranı			
Gövde tahmini kas oranı			
Tüm vücut tahmini kas oranı			
Sağ el sıkma testi			
Sol el sıkma testi			
Kreatinin Kinaz			
Kreatinin			
Albumin			