

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE SOLİD
ORGAN TÜMÖRÜ OLAN PEDIATRİK HASTALARDA
SARKOPENİNİN VE KLİNİK İZLEME ETKİSİNİN RETROPROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay Cihan ÜREYENER

TRABZON-2024

T.C.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİNDE SOLİD
ORGAN TÜMÖRÜ OLAN PEDIATRİK HASTALARDA
SARKOPENİNİN VE KLİNİK İZLEME ETKİSİNİN RETROPROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Berkay Cihan ÜREYENER

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erol ERDURAN

TRABZON-2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi geliştirmem ve yetişmemde büyük rol oynayan, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum başta tez danışmanım Prof. Dr. Erol ERDURAN olmak üzere tüm hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmamda emeği geçen Prof. Dr. Ayşegül CANSU'ya ve Asistan Dr. Nurullah TÖKEN' e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bütün yaşamım süresince, maddi ve manevi sürekli yanımda hissettiğim annem Figen ÜREYENER'e babam Cihangir ÜREYENER'e ve kardeşim Seray ÜREYENER'e teşekkür ederim.

Hep en yakınımda olan varlığıyla her şeyi güzel ve kolay hale getiren canım eşim Gizem'e teşekkür ederim.

Dr. Berkay Cihan ÜREYENER

ÖZET

SOLID ORGAN TÜMÖRÜ OLAN PEDIATRİK HASTALARDA SARKOPENİNİN VE KLİNİK İZLEME ETKİSİNİN RETROPROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda solid organ tümörü olan pediatrik yaş grubu hastalarda sarkopeninin retroprospektif olarak saptanması; ayrıca sarkopeninin hastanın klinik takibine, tedavisine, prognozuna etkisi ve edindiğimiz veriler ışığında sarkopeniye olan farkındalığın artırılması planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında 2014-2023 yılları arasında solid organ tümörü tanısı alan; 1) Herhangi bir metabolik hastalık öyküsünün olmayan 2) Bir yıllık izlem içerisinde tanı anında, tedavinin 3., 6., 9. veya 12. aylarında rutin kontrolleri sırasında çekilmiş en az 2 tane abdomen MR görüntülemesi olan 65 hastada sarkopeni taraması yapılmıştır. 2014 yılı ile 2021 yılı arasında tanı alan 37 hasta retrospektif, 2022 yılı ve 2023 yılı arasında tanı alan 28 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Sarkopeniyi değerlendirmek için sistemdeki MR görüntülemeleri kullanılmıştır. Tanı anında 4 yaş ve üzeri olan, prospektif olarak çalışmaya alınan hastalarda kas gücü ve fiziksel performans değerlendirmesi yapılmıştır. Hastaların kas gücü el dinamometresi kullanılarak ölçülmüştür. Hastalarda fiziksel performansı değerlendirmek için zamanlı kalk yürü testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda %7,7 hasta ciddi sarkopenik, %53,8 hasta sarkopenik, %3,1 muhtemel sarkopenik, %35,4 sarkopenik değildi. Merkezimizde solid organ tümörü olan hastalarda sarkopeni görülme oranı %64,6'dır. Kas kütlesi indeksi ile vücut ağırlığı, vücut ağırlık persentili ve boy arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon; vücut kitle indeksi ile pozitif yönlü orta derecede korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $r:0,312$ $p<0,001$, $r:0,168$ $p:0,014$, $r:0,25$ $p<0,001$, $r:0,477$ $p<0,001$). Hipoalbuminemi, sarkopenik hastaların 32'sinde (%74,4) ve sarkopenisi olmayan hastaların 11'inde (%25,6) mevcuttu ($p:0,042$). Aynı zamanda sarkopenik hastaların tedavi sırasında hipoalbuminemi sayısı ortalama 6,6 iken, sarkopenik olmayanların ortalama 1,7 idi ($p<0,001$). Çalışmamızda sarkopenin nötropeni sayısını, nötropenik ateş sayısını, transfüzyon sayısını, kemoterapi dışı yatış sayısını anlamlı şekilde arttırdığı tespit edilmiştir (sırasıyla $p:0,019$, $p:0,008$, $p:0,002$, $p:0,002$). Ciddi sarkopeni olan hastaların %40'ında, sarkopeni olanların %2,9'unda mortalite gelişmiştir.

Sonuç: Solid organ tümörü nedeni ile takip edilen çocuk hastalarda sarkopeni görülme oranı yüksektir ve hastalar sarkopeniden ciddi şekilde etkilenmektedir. Sarkopeni, çocukluk çağı kanserlerinde ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Çocukluk çağı kanserlerinde sarkopeniyi akla getirmek, sarkopeni tanısı koymak ve sarkopeniyi engellemek için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Çocuk hastalarda sarkopeniyi değerlendiren daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Kas kütlesi indeksi ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki üzerine daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Sarkopeni, Solid organ tümörü, Fiziksel performans, Kas gücü, Kas kütlesi indeksi, Vücut kitle indeksi, Hipoalbuminemi

ABSTRACT

RETROPROSPECTIVE EVALUATION OF SARCOPENIA AND THE EFFECT OF CLINICAL MONITORING IN PEDIATRIC PATIENTS WITH SOLID ORGAN TUMORS

Objectives: In our study, it was planned to detect sarcopenia in pediatric age group patients with solid organ tumors, to evaluate the effect of sarcopenia on clinical outcomes, the response of the chemotherapy, prognosis of cases and raise awareness of sarcopenia in the light of the data we obtained.

Material and methods: In this study we scan 65 patients diagnosed with solid organ tumor between 2014 and 2023 who had no history of metabolic disease, at the diagnosis and on the 3rd, 6th, 9th or 12th months of treatment who had at least two abdominal scans taken during their routine check-up in Karadeniz Technical University, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Hematology and Oncology. Thirty seven patients who had diagnosed between 2014 and 2021, retrospectively; twenty eight patients diagnosed between 2022 and 2023 were evaluated, prospectively. MRI scans were used to evaluate sarcopenia. Muscle strength and the physical performance of the patients who were 4 years of age or older at the time of diagnosis were evaluated as prospectively. The muscle strength of the patients was measured using a hand dynamometer. Time up and go test was used to evaluate physical performance in the patients.

Results: In our study, 7.7% of the patients were severely sarcopenic, 53.8% were sarcopenic, 3.1% were probable sarcopenic, 35.4% were non-sarcopenic. The rate of sarcopenia in patients with solid organ tumors was 64.6%. A low positive correlation was found between muscle mass index and body weight, body weight persentile and height (respectively $r:0,312$ $p<0,001$, $r:0,168$ $p:0,014$, $r:0,25$ $p<0,001$). A moderate positive correlation was detected with body mass index ($r:0,477$ $p<0,001$). Hypoalbuminemia was present in 32 (74.4%) of patient with sarcopenia and in 11 (25.6%) of patients without sarcopenia ($p:0,042$). At the same time, the average hypoalbuminemia number of sarcopenic patients during treatment was 6.6 while the average of non-sarcopenic patients was 1.7 ($p<0,001$). It was determined that sarcopenia significantly increased the number of neutropenia, the neutropenic fever, the number of transfusions and the number of non-chemotherapy hospitalizations. Mortality occurred in 40% of patients with severe sarcopenia and in 2.9% of those with sarcopenia.

Conclusions: The incidence of sarcopenia was high in pediatric patients followed by solid organ tumors and patients were seriously affected by sarcopenia. Sarcopenia was a cause of serious morbidity and mortality in childhood cancers. It is necessary to consider sarcopenia in childhood cancers to diagnose sarcopenia and prevent precautions to sarcopenia from developing. More studies are needed to evaluate about the sarcopenia in childhood cancers. More research is needed on the relationship between muscle mass index and body mass index.

Keywords: Sarcopenia, Solid organ tumor, Physical performance, Muscle strenght, Muscle mass index, Body mass index, Hypoalbuminemia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağı Kanseri ve Epidemiyolojik Özellikleri	2
2.2. Çocukluk Çağı Solid Organ Tümörlerinin Ana ve Alt Tümör Grupları	8
2.2.1. Lenfomalar	8
2.2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	11
2.2.3. Nöroblastom	13
2.2.4. Wilms Tümörü	15
2.2.5. Retinoblastom	15
2.2.6. Germ Hücreli Tümörler	16
2.2.7. Karaciğer Tümörleri	17
2.2.8. Kemik Tümörleri	18
2.2.9. Rabdomyosarkom	20
2.2. Sarkopeni.....	20
2.2.1. Tanımı ve Evreleri	20
2.2.2. Risk Faktörleri ve Sınıflandırması	21
2.2.3. Tanısı	23
2.2.4. Patofizyolojisi.....	23
2.2.5. Prognozu, Tedavisi ve Önlemleri	24
2.3. Sarkopeni ve Kanser	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı	27
3.2. Araştırma Evreni	27
3.3. Çalışma Grubunda İncelenen Parametreler.....	27
3.4. İstatistiksel Analiz	29
3.5. Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
6.1. Sonuçlar.....	46
6.2. Öneriler	47
7. KAYNAKÇA.....	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflaması (ICCC-3, 2005).....	3
Tablo II. 2014 ABD'de çocukluk ve adolesan çağındaki kanserlerin tümör tiplerine göre dağılımı	4
Tablo III. Türkiye'de 0-18 yaş arası çocukluk çağındaki kanserlerin cinsiyet, yaş ve tümör gruplarına göre dağılımı TPOG-TPHD 2009-2020	7
Tablo IV. Hodgkin lenfomada REAL sınıflandırılması.....	9
Tablo V. Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi	9
Tablo VI. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi.....	10
Tablo VII. Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi.....	14
Tablo VIII. Wilms Tümörü Evrelemesi.....	15
Tablo IX. PRETEXT Evrelemesi.....	18
Tablo X. Sarkopeninin güncellenmiş tanımı 2018 (EWGSOP2).....	21
Tablo XI. Sarkopeni risk faktörleri.....	21
Tablo XII. Kanser tedavisi gören çocuklarda besin alımının azalmasının nedenleri.....	25
Tablo XIII. Çalışmaya alınan vakaların dağılımı.....	30
Tablo XIV. Hastaların psöas kas alanı, kas kütlesi indeksi, kas gücü ve fiziksel performanslarının tedavi aylarına göre değerleri.....	31
Tablo XV. Hastaların vücut ağırlığı ve persentili, boyu ve persentili ile vücut kitle indeksinin tedavi aylarına göre; tanı anında, 3. ayda, 6. ayda ve 9 veya 12. aydaki değerleri.....	32
Tablo XVI. Hastaların vücut ağırlığı ve persentili, boy ve persentili ile vücut kitle indeksinin takip sürecindeki aylar arasında değişim durumları.....	33
Tablo XVII. Tedavi süresince sarkopenik ve nonsarkopenik hastalarda vücut ağırlığı ve persentili, boy persentili ve vücut kitle indeksindeki değişimler.....	34
Tablo XVIII. Hastaların tedavi süresince kas kütlesi indeksi ile vücut ağırlığı ve persentili, boy ve boy persentili ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon	34
Tablo XIX. Hastaların tanısı, cinsiyeti ve hipoalbuminemi durumuna göre sarkopeni durumunun karşılaştırılması	35
Tablo XX. Hastaların sarkopeni durumuna göre yaş, hipoalbuminemi sayısı, nötropenik ateş sayısı, nötropeni sayısı, kemoterapi dışı yatış süresi ve transfüzyon sayısının karşılaştırılması	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 0-14 yaş gruplarındaki çocuklarda görülen kanserlerin yüzdeleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı)	5
Şekil 2. 15-19 yaş gruplarındaki erkeklerde sık görülen kanserlerin yüzdeleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, melanom olmayan deri kanserleri dahil).....	6
Şekil 3. 15-19 yaş gruplarında kızlarda sık görülen kanserlerin yüzdeleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, melanom olmayan deri kanserleri dahil).....	6
Şekil 4. Yaşa göre SSS tümörleri görülme sıklığı, 2006-2010.....	11
Şekil 5. Yaşa göre germ hücreli tümörlerin görülme sıklığı.....	16
Şekil 6. Sarkopeni sınıflama.....	22



KISALTMALAR DİZİNİ

ICCC	Uluslararası Çocuk Kanserleri Sınıflaması
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
TPHD	Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
NCI	Ulusal Kanser Enstitüsü
SEER	Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
HDL	Hodgkin Dışı Lenfoma
HL	Hodgkin Lenfoma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
SSS	Santral Sinir Sistemi
IDRFs	Görüntülemeye Göre Tanımlanan Risk Faktörleri
INRGSS	Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi
RB	Retinoblastom
AFP	Alfa-Fetoprotein
NAACCR	Kuzey Amerika Merkezi Kanser Kayıtları Derneği
PRETEXT	Tedavi Öncesi Uzanım/Yayılım
RMS	Rabdomyosarkom
EUGMS	Avrupa Birliği Geriatri Derneği
EWGSOP	Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu
MR	Manyetik rezonans
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DEXA	Dual-X-Ray Absorbsiyometri
BIA	Biyoelektrik-Empedans Analizi
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü-alfa
IL-6	İnterlökin 6
IL-4	İnterlökin 4
(NF-κB)	Nükleer Faktör kappa B
VKI	Vücut Kitle İndeksi

tPSA	Total Psoas Kası Alanı
KKI	Kas Kütlesi İndeksi
ZKY	Zamanlı Kalk Yürü Testi
BFT	Böbrek Fonksiyon Testi
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testi
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria For Advers Events
ALT	Alanin Aminotransferaz
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İleri sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması ve erişilebilirliğinin artması, daha önce yalnızca yaşlılarda görülen bazı sorunların, aslında yaştan bağımsız olarak bazı hastalıklardan kaynaklanabileceğini ortaya çıkarmıştır. Sarkopeni de bunların en önemlilerindendir.

Yunanca kökenli olan sarkopeni kelimesi, “et” anlamına gelen “sarx” ve “kaybetme” anlamına gelen “penia” sözcüklerinden oluşmuştur. Sarkopeni, iskelet kası dokusunun ve gücünün kaybı ile karakterize bir tablodur. Bu kayıplar, hareket kabiliyetinde azalma, düşme riskinde artış ve yaşam kalitesinin bozulması gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir[1]. Sarkopeni, pek çok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Yaşam kalitesinde düşüş, bakıma bağımlı olma ile sonuçlanabilir ve hatta ölüm riskini artırabilir[2].

Sarkopeni; sosyoekonomik olarak önemli etkileri olan, önlenebilen ve tedavi edilebilen bir hastalıktır. Farkındalık, bu hastalığı erken teşhis ve tedavi ederek sağlık yükünü azaltmaya yardımcı olabilir. Önlenmeyen ve tedavi edilmeyen sarkopeni, sağlık sektöründe ek maliyet artışına neden olur[3].

Ülkemizde sarkopeni tanı kodu henüz bulunmamakta ve bu durum için “M62.5” ve “M62.8” kodları kullanılmaktadır. Bu tanımlar “Kas harabiyeti ve atrofisi” ve “Kasın diğer tanımlanmış bozuklukları” şeklindedir. Bu durum sarkopeni ve sarkopenik obezitenin farkındalığını azaltmaktadır.

Kanserlerin %2’sini çocukluk çağında görülen kanserler oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) verilerine göre her yıl yaklaşık 400.000 çocuk kanser tanısı almaktadır[4]. Amerika’da çocuklarda 2019 yılında en sık ölüm nedeni kanserdir. Kanser gelişmekte olan ülkelerde ilk dört ölüm nedeni arasında yer almaktadır[5].

Tüm dünyada çocuklarda kanser görülme oranı ve kanser nedeniyle ölümler artmaktadır. Ancak tanı ve tedavi alanındaki yenilikler ve gelişmeler sayesinde, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağındaki kanserlerde beş yıllık genel yaşam hızı %80’e ulaşmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oran %30 seviyesindedir. 2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm çocukluk çağı kanserlerinde beş yıllık genel sağkalım oranı %84,1 olarak bildirilmiştir. Avrupa’da ise bu oran, ülkeden ülkeye değişmekte ve %75’in üzerindedir[5].

Bu veriler ışığında, DSÖ, gelişmekte olan dünyada çocukluk çağı kanserlerinin giderek artan halk sağlığı sorunu haline geldiğini vurgulamaktadır. Kanser ve tedavisine bağlı gelişen ciddi yan etkiler vardır. Bunlardan biri olan sarkopeni, olumsuz sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde kanser ve tedavisi ile ilişkili sarkopeni yeterince tanınmayıp atlanabilmektedir. Bu durum daha fazla tedavi komplikasyonu, hastanede daha uzun yatış süresi, tedavi

maliyetinde artış, ölüm riskinde artışa, beklenen yaşam süresinde kısaltmaya neden olmaktadır[6-9].

Literatür tarandığında çocukluk çağında sarkopeninin incelendiği çok az çalışma olup çalışmamızda solid organ tümörü olan çocuk hastalarda sarkopeninin retrospektif olarak saptanması ve sarkopeni durumunun hastanın klinik takibine, tedavisine ve prognozuna etkisinin değerlendirilmesi ve edindiğimiz veriler ışığında sarkopeniye olan farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanseri ve Epidemiyolojik Özellikleri

Çocukluk çağında sık görülmesede, kanser, ölüm nedenleri arasında önemini korumaktadır[10]. Gelişmiş ülkelerde, kanser vakalarının yalnızca %0,5'i 15 yaş altı çocuklarda görülür. Bu, her milyon çocukta 70-160 kanser vakası anlamına gelir[10] .

Ülkeler arasında kanser insidansında, kanser ilişkili ölüm oranlarında ve hayatta kalma oranlarında farklılıklar mevcuttur. Bu farklılıklar insanların doğdukları, yaşadıkları ve çalıştıkları kültürleri, çevreleri ve sosyoekonomik durumları gibi birçok faktörün etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Daha yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireyler kanser önleme çalışmalarından daha fazla yararlanma, erken teşhis ve daha iyi tedavi koşullarına sahip olma şansına sahiptirler[11] .

Gelişmekte olan ülkelerde, kanser çocuklarda ölüm nedenleri arasında en yaygın dördüncü nedendir. Gelişmiş ülkelerde ise, kanser çocuklarda ölüm nedenleri arasında ikinci en yaygın nedendir. [10] .

Ülkeler arasında gelişmişlik düzeylerine göre bakıldığında, düşük insani gelişme indeksine sahip olan ülkelerde genç nüfus oranının daha fazla olduğu ve çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığının yüksek insani gelişme indeksine sahip olan ülkelere göre daha büyük bir oranı temsil ettiği gösterilmiştir[12].

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) verilerine göre, Türkiye'de çocuklukta lösemi/lenfomalar ve santral sinir sistemi(SSS) tümörleri en sık görülen kanserlerdir[10]. Bu durum, Uluslararası Çocuk Kanser Sınıflandırması (*International Classification for Childhood Cancer*) (ICCC) ile de benzerlik göstermektedir. Erişkin tümörlerinin büyük kısmı karsinomlarken, çocukluk çağında karsinomlar nadir gözükmemektedir. Çocukluklarda kanser etiyolojisinde genetik köken erişkinlere göre daha fazla rol almaktadır. Kromozomal bozukluklar, immün yetmezlikler ve nörofibromatozis gibi durumlar kansere

yatkınlık yaratmaktadır. Atom bombası ve nükleer kazalar ise tiroid kanserleri ve lösemiler başta olmak üzere kanser riskini artırmaktadır[13].

ICCC, çocukluk çağı kanserlerini 12 ana gruba ayırır(Tablo1)[4].

Tablo 1 .Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması (ICCC-3, 2005) [4]

1.Lösemiler
2.Lenfomalar ve retiküloendotelyal neoplaziler
3.SSS tümörleri
4.Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
5.Retinoblastoma
6.Böbrek tümörleri
7.Karaciğer tümörleri
8.Kemik tümörleri
9.Yumuşak doku sarkomları
10.Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplazileri
11.Diğer malign epitelyal neoplazmlar ve malign melanom
12.Diğer sınıflanmamış malign neoplaziler

Çocukluk çağı kanserlerinde, epidemiyoloji ile ilgili yapılan çalışmalarda uluslararası önemli veri kaynaklarından birisi; Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (*National Cancer Institute*) (NCI) Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) (SEER) programıdır. Bu program ABD nüfusunun %28'ini kapsayan popülasyona dayalı, uzun vadeli insidans verilerini sunmaktadır [14].

Tablo II. 2014 ABD'de çocukluk ve adölesan çağındaki kanserlerin tümör tiplerine göre dağılımı [15]

Çocuk (0-14 yaş)	n / %	Adölesan (15-19 yaş)	n / %
Akut Lenfositik Lösemi	2,670 (%26)	Hodgkin Lenfoma	800(%15)
SSS tümörleri	2,240 (%21)	Tiroid karsinomu	570(%11)
Nöroblastom*	710(%7)	SSS tümörleri	540(%10)
Non Hodgkin Lenfoma	620(%6)	Testiküler germ hücreli tümör	430(%8)
Wilms tümörü	510(%5)	Non Hodgkin Lenfoma	420(%8)
Akut Miyeloid Lösemi	500(%5)	Akut Lenfositik Lösemi	410(%8)
Kemik tümörleri*	450(%4)	Kemik tümörleri*	370(%7)
Hodgkin Lenfoma	380(%4)	Melanom	310(%6)
Rabdomiyosarkom	340(%3)	Akut Miyeloid Lösemi	230(%4)
Retinoblastom	280(%3)	Ovaryan germ hücreli tümör	110(%2)
Toplam	10,450	Toplam	5,330

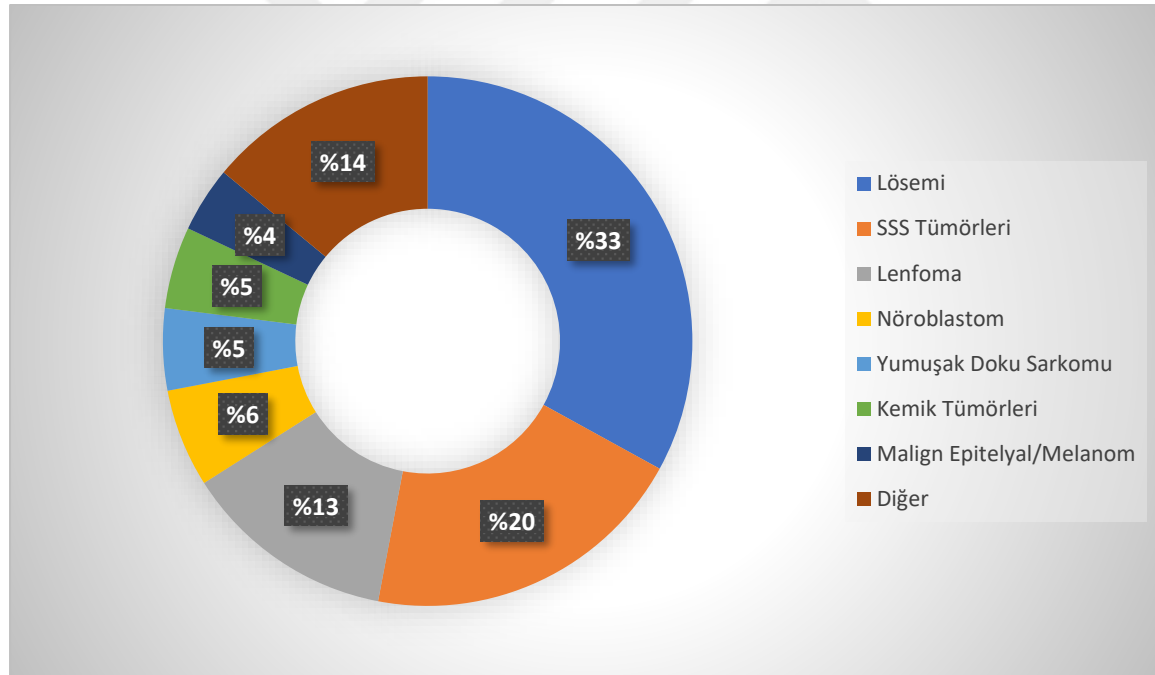
*Nöroblastom vakalarına ganglionöroblastomlar dahil edilmiştir. Kemik tümörleri osteosarkom ve Ewing sarkomunu kapsamaktadır.

SEER verilerine göre, 0-14 ve 15-19 yaşlarında tümör alt tiplerinin görülme oranı Tablo II'de gösterilmiştir. Tabloya göre çocukluk yaş grubunda(0-14 yaş) en sık akut lenfoblastik lösemiler görülürken (%26) bunu sırası ile SSS tümörleri ve nöroblastom takip etmektedir. Adölesan yaş grubunda ise Hodgkin lenfoma ilk sırada yer alırken(%15), tiroid karsinomları ve SSS tümörleri onu izlemektedir. Erişkin döneme yakın olan adölesan yaş grubunda karsinomların üst sıralarda yer aldığı görülmektedir [14].

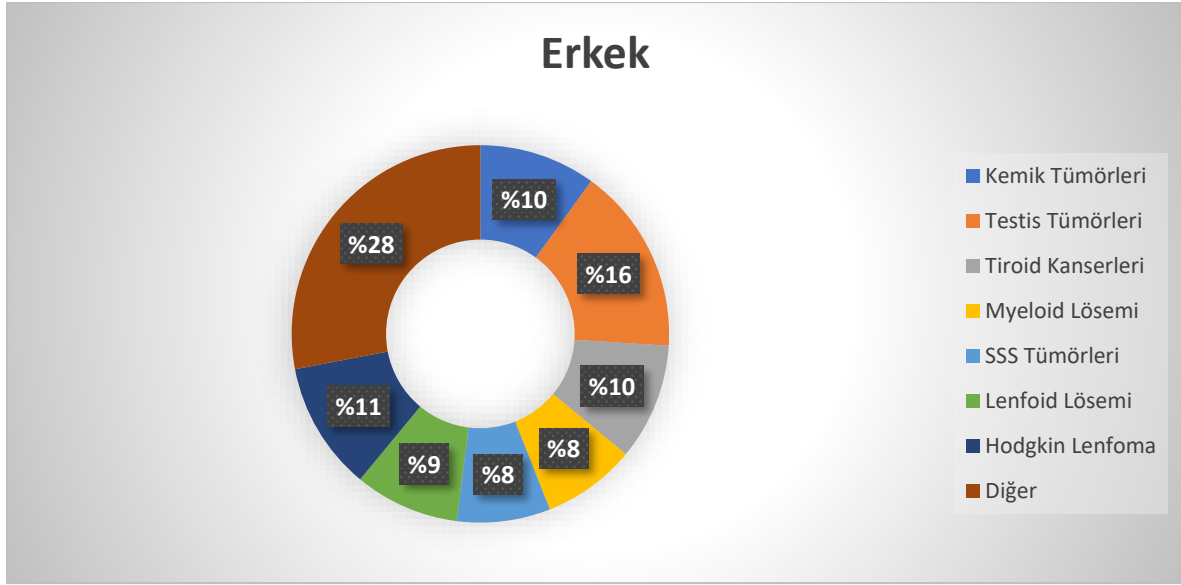
Her ne kadar kanser alt tipine göre farklılık gösterse de, çocukluk çağında genel olarak insidans oranları kızlarda daha düşüktür. Buna rağmen mortalite oranları cinsiyetler arasında hemen hemen benzerdir [15]. Adölesan yaş grubunda ise genel insidans oranları erkek ve kızlar arasında benzerken, kızlarda ölüm oranları daha düşüktür [15].

SSS tümörleri kızlarda ve erkeklerde benzer sıklıkta görülürken tiroid kansinomu, malign melanom kız cinsiyette; lenfomalar, nöroblastom, kemik tümörleri erkek cinsiyette daha sık görülmektedir [16].

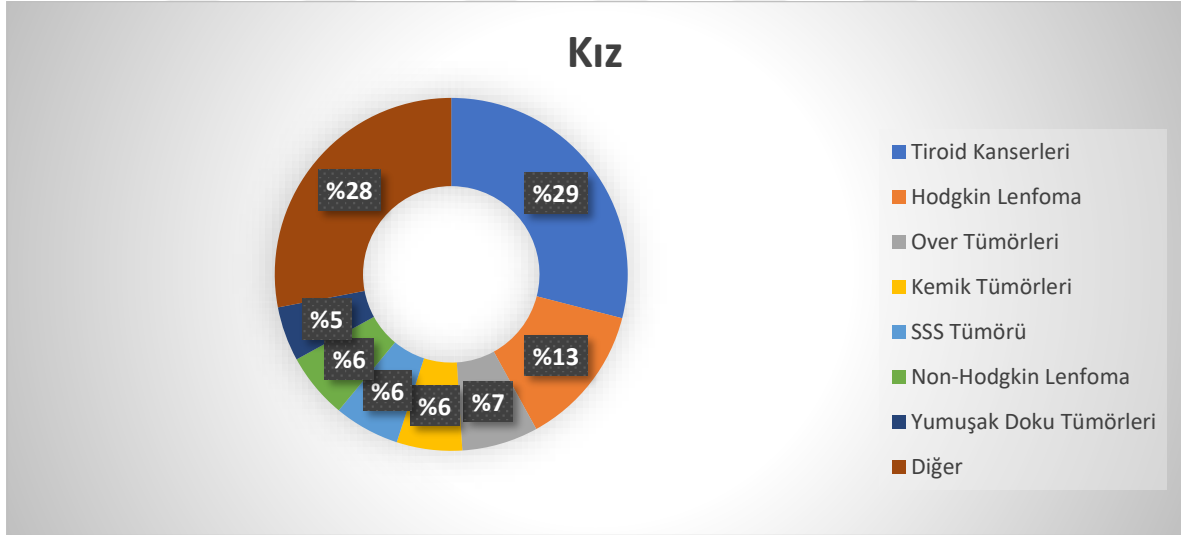
Türkiye'de çocukluk çağı kanserlerinde en sık görülen kanser türü lösemidir. Lösemilerden sonra SSS tümörleri ve lenfomalar gelmektedir(Şekil1). Bu durum, her iki cinsiyet için de geçerlidir[17]. Gençlerde (15-24 yaş grubu), erkeklerde testis kanseri, Hodgkin lenfoma ve tiroid kanseri, kadınlarda ise tiroid kanseri, Hodgkin lenfoma ve over kanseri ön plandadır[17]. Kanser genellikle ileri yaş hastalığı olduğu için, yaş ilerledikçe ilk sıralarda görülen kanserlere ilişkin örüntü, genel Türkiye örüntüsüne yaklaşmaktadır. 0-14 yaş gruplarında ve 15-19 yaş gruplarında görülen kanserlerin cinsiyete göre yüzde dağılımları Şekil 2 ve Şekil 3'te sunulmuştur.



Şekil 1. 0-14 yaş gruplarında görülen kanserlerin yüzdeleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı)[17]



Şekil 2. 15-19 yaş gruplarında erkeklerde sık görülen kanserlerin yüzdeleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, melanom olmayan deri kanserleri dahil)[17]



Şekil 3. 15-19 yaş gruplarında kızlarda sık görülen kanserlerin yüzdeleri (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, melanom olmayan deri kanserleri dahil)[17]

TPOG tarafından 2021 yılında yapılan bir bildiride; 2009-2020 yılları arasında, 65 merkezden 21.972 vaka kaydedilmiştir. Ortanca yaş 6,7 yıldır. Çocukluk çağı kanserlerinde; yaş aralıklarına göre, verilerin dağılımı ise: 0-4 yaş: %40,9; 5-9 yaş %23,7; 10- 14 yaş %23,4; 15-19 yaş %12 olarak saptanmıştır. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında genel olarak tümör gruplarında erkek cinsiyetin çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir. Özellikle böbrek tümörleri, germ hücreli tümörler, karsinomlar ve diğer malign epitelyal tümörlere kız cinsiyette daha çok rastlanmaktadır. Vakaların tümör tipleri dağılımına bakıldığında ise lösemi (%23,9), lenfoma (%18,8) ve SSS tümörleri (%15,0) en sık görülen tümör grubu olarak bildirilmiştir.

Hastaların beş yıllık genel yaşam oranı ise tüm vakalar için %72 olarak bildirilmiştir. Türkiye’de 2009-2020 yılları arası, 0-18 yaş aralığında çocukluk çağı kanserleri cinsiyet, yaş ve tümör grupları dağılımı Tablo III’te belirtilmiştir [18].

Tablo III . Türkiye’de 0-18 yaş arası çocukluk çağındaki kanserlerin cinsiyet, yaş ve tümör gruplarına göre dağılımı TPOG-TPHD 2009-2020[18]

Tümör Grupları	E/K	Görülme Sıklığı(%)	Ort. Tanı Yaşı (Yıl)
Tüm hastalar	1,27	100	6,7
Lösemiler	1,36	23,9	5,5
Lenfoma	1,9	18,8	9,8
SSS tümörleri	1,21	15,0	6,8
Nöroblastom	1,08	8,2	2,4
Retinoblastom	1,25	2,8	1,4
Böbrek Tümörleri	0,94	5,0	3,1
Karaciğer tümörleri	1,35	1,7	2,2
Malign kemik tümörleri	1,19	6,6	12,5
Yumuşak doku sarkomları	1,33	7,1	7,6
Germ hücreli tümörler	0,6	6,7	9,3
Karsinomlar ve diğer malign epitelyal tümör	0,94	3,4	13,5
Diğerleri	0,95	0,7	7,9

2.2. Çocukluk Çağı Solid Organ Tümörlerinin Ana ve Alt Tümör Grupları

2.2.1. Lenfomalar

Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağında lenfomalar, lösemi ve SSS tümörlerinden sonra üçüncü sırada yer alırlar ve yaklaşık %10 oranında görülürler. Gelişmekte olan ülkelerde ise lenfomalar, lösemilerden sonra ikinci sırada yer alır ve %20-30 oranında görülürler. Lenfomalar; Hodgkin dışı lenfomalar (HDL), ve Hodgkin lenfomadan (HL) oluşurlar. 15 yaşın altındaki çocuklarda HDL'ya HL'ya göre, 1,5 kat daha sık rastlanılır[19] .

2.2.1.1. Hodgkin Lenfoma

HL, 1832 yılında Sir Thomas Hodgkin tarafından tanımlanan, malign Reed Stenberg, Hodgkin hücreleri ve uygun sellüler yapı ile karakterize lenfoid dokunun malignitesidir[20] .

HL, bölgesel lenf bezlerinin genellikle tek taraflı ve ağrısız olarak giderek büyümesiyle karakterize bir hastalıktır. HL komşuluk yoluyla diğer lenf bezlerine yayılabilir. Tanı ve takipte gecikilmesi halinde, hastalık başta dalak ve karaciğer olmak üzere diğer dokulara ve organlara da yayılabilir.

Bebekler ve küçük çocuklarda (üç yaşa kadar) HL'ya çok nadir rastlanır. Yaşla birlikte hastalık görülme sıklığı artar. 15-20 arasındaki yaş grubunda HL en sık görülen tümörler arasındadır. Çocukluk ve ergenlik dönemi içinde (0-17 yaş aralığı), hastalığın en sık görülme yaşı 15'tir. HL, erkek çocuklarda daha yaygındır (erkek kız oranı 1,2:1) [21] .

HL'da, iştahsızlık, kilo kaybı ve halsizlik gibi yaygın sistemik semptomlar görülebilmekle birlikte tipik klinik bulgusu ağrısız servikal, submandibuler, supraklavikular, mediastinal ve abdominal lenfadenopatidir. Lenf nodları, inflamatuvar lenf nodlarından farklı olarak bir araya gelmiş(konglomere) ve lastik kıvamdadır. Eğer lenf nodları hızlı büyüdüyse ağrılı olabilirler.

HL için Histopatolojik alt gruplarda REAL klasifikasyonu kullanılmaktadır[22].

Tablo IV. Hodgkin lenfomada REAL sınıflandırması

1. Lenfosit predominant Hodgkin
2. Klasik Hodgkin
Nodüler sklerozan
Lenfositten fakir tip
Miks sellüler
Lenfositten zengin klasik tip

Hastalık evrelemesi, tedavi planlaması ve tedavi başarısı için kritik öneme sahiptir. HL'nın vücutta yayılma durumuna göre hastalık evresi belirlenir. Tutulan lenf düğümlerinin sayısı ve yerleri dikkate alınır. Ayrıca, lenfatik sistem dışındaki organ ve dokulara yayılım olup olmadığı değerlendirilir. Hodgkin lenfoma evreleme için Ann Arbor Sınıflaması kullanılır[21].

Tablo V. Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi

EVRE	HASTALIK BÖLGELERİ
I	Tek bir lenf nodu bölgesi
IE	Evre I'e ek olarak tek bir ekstralenfatik organ
II	Diyaframın aynı tarafında iki yada daha fazla lenf nodu bölgesi
IIE	Evre II'ye ek olarak diyaframın aynı tarafında ekstralenfatik lokal tutulum
III	Diyaframın her iki tarafında, lenf nodu bölgelerinde tutulum
IIIE	Evre III'e ek olarak ekstralenfatik organda lokal tutulum
IIIS	Evre III'e ek olarak dalak tutulumu
IIISE	Evre III'e ek olarak ekstralenfatik organ ve dalak tutulumu
IV	Bir veya daha fazla ekstralenfatik organda lenf nodu tutulumu ile birlikte olan veya olmayan diffüz tutulum, kemik iliği tutulumu
A	Sistemik semptom yok
B	Son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybetmek, sebebi bilinmeyen veya tekrarlayan ateş (38°C'nin üzeri), geceleri olan terleme

Klasik HL tedavisi hastalığın boyutuna bağlıdır. Düşük riskli olgular (genellikle Ann Arbor evre IA, IIA) genellikle kombinasyon kemoterapi ve ardından düşük doz radyoterapi ile tedavi edilir. Bu yaklaşım ile beş yıllık yaşam oranı %95'tir. Orta ve yüksek riskli HL'lı çocuklar daha yoğun kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilir. Bu yaklaşımla beş yıllık yaşam oranı %90'dan fazladır. Nüks veya refrakter hastalığı olan olgularda diğer güçlü kemoteröpatik ajanlar, brentuksimab vedotin gibi hedefe yönelik monoklonal antikor tedavileri ve bazen otolog hematopoetik hücre nakli ile tedavi edilir.

2.2.1.2. Non-Hodgkin Lenfoma

NHL, matür B veya T hücreli lenfoblastlar köken alan lenfoproliferatif sistemin malign hastalığıdır. Çocuk ve adölesanlarda rastlanan NHL, yüksek dereceli ve kötü huyludur [23].

NHL, her yaşta görülebilen bir kanser türüdür. Ancak, çocuklarda genellikle 4 yaşından sonra görülür. 3 yaşından önce çok nadirdir. NHL erkek çocuklarda iki kat daha fazla görülür. Ancak, cinsiyete göre görülme sıklığı, NHL'in alt türüne göre değişiklik gösterebilir[23] .

Tablo VI. Non-Hodgkin lenfoma Ann Arbor evreleme sistemi [24]

EVRE	SUBEVRE	AÇIKLAMA
I	I	Bir lenf nodu bölgesi tutulumu
	IE	Tek bir ekstralenfatik lokal bölge tutulumu
II	II	Diyaframın bir tarafında iki veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulum
	IIE	Tek bir lenf nodu bölgesi ve tek bir ekstralenfatik bölgenin lokalize tutulumu
	IIS	Dalak tutulumu
	IIES	Ekstralenfatik ve dalak tutulumu
III	III*(1,2)	Diafragmanın her iki tarafında tutulum
		*1:Üst abdomen –renal ven üstü,
		2:Pelvik/paraaortik/mezenterik lenf nodu tutulumu
	IIIE	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik tutulum
	IIIES	Lenf nodu bölgeleri ve lokalize ekstralenfatik bölge ve dalak tutulumu
IV	IV	Yaygın ekstralenfatik/organ tutulum
A		Sistematik semptom yok
B		Ateş,gece terlemesi veya kilo kaybı var
*X		*10 cm aşan veya mediasteninin 1/3'ünden büyük kitle

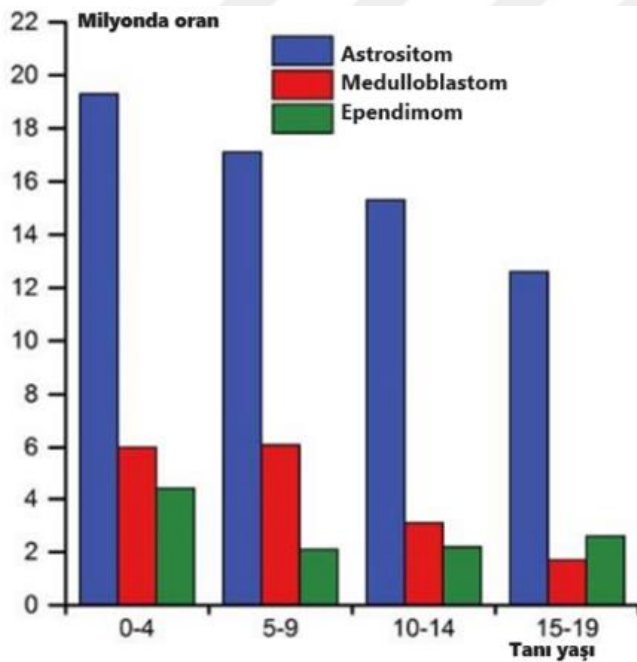
*Costwolds evreleme sistemine göre eklenmiştir

Son 40 yılda, tedavi gelişmeleri sayesinde NHL'lı hastaların iyileşme şansları, önemli ölçüde artmıştır. Yeni tanı yöntemleri ve yoğun kemoterapi kombinasyonları ile NHL'lı çocuk ve gençlerin büyük kısmı iyileşmektedir. NHL'da 5-10 yıllık sağkalım yaklaşık %90'dır[23].

2.2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

SSS tümörleri, çocukluk çağındaki (0-14 yaş) kanserler içerisinde vakaların yaklaşık %20'sini kapsayarak ikinci sıklıkta , adölesanlarda ise (15-19 yaş) vakaların yaklaşık %10'unu kapsayarak üçüncü sırada görülmektedir [15]. Ülkemizde ise vakaların yaklaşık %15'ini oluşturarak lösemi ve lenfomalardan sonra üçüncü sırada yer almaktadır[18] .

Çocukluk çağında görülen SSS tümörlerinin etiyolojisinde çevresel, genetik, ve immünolojik etkenler rol oynamaktadır. SSS tümörlerinin etiyolojisinde rol oynayan önemli faktörlerden biride iyonize radyasyondur[25]. Çocukluk çağında görülen SSS tümörlerinin en sık görülen türü astrositomlardır. Medulloblastom, kraniofarengiom ve ependimomlar, astrositomları takip etmektedir.[25]. SSS tümörleri, çocuklukta erkeklerde daha sık görülür[26].



Şekil 4. Yaşa göre SSS tümörleri görülme sıklığı, 2006-2010, ABD

2.2.2.1. Astrositomlar

2.2.2.1.1 Düşük Dereceli Glial Tümörler İçinde Yer Alan Astrositomlar

Pediyatrik beyin tümörlerinin %30'unu oluşturur ve çeşitli tümör tanımlarını barındıran bir kategoridir. Bu grupta yer alan astrositomlar; difüz astrositik tümörler ve diğerleri (pilositik astrositoma, pilomiksoid astrositoma, subependimal dev hücreli astrositoma, pleomorfik ksantoastrositoma) olarak tanımlanır[27] .

İçlerinden en sık görülen pilositik astrositoma DSÖ Grade I tümörlerdir, yavaş büyürler ve nadiren malign transformasyon gösterirler, sıklıkla orta hat veya serebellar hemisferde yerleşirler [28] . RAS/MAPK yolak aktivasyonu, pilositik astrositomlu çoğu vakada (%80) saptandığından pilositik astrositomu "tek yolak hastalığı" olarak tanımlamak da mümkündür[27]. RAS/MAPK yolaklarını hedef alan yeni biyolojik ajanlar ile beraber 10 yıllık sağkalım oranları %90'dan fazladır[29].

2.2.2.1.2. Yüksek Dereceli Glial Tümörler İçinde Yer Alan Astrositomlar

Pediyatrik beyin tümörlerinin %8-12'sini oluştururlar ve bu gruba dahil olan anaplastik astrositom (DSÖ Grade III) ve glioblastom (DSÖ Grade IV) malign, difüz ve infiltratif tümörlerdir[30]. Beyin sapı gliomları dışında tutulduğunda, yüksek dereceli glial tümörlerin %25'i beyinde derin orta hat yapılarında, %15'den azı posterior fossada ve çoğunluğu serebral hemisferlerde yerleşir[30] .

Nörofibromatoz tip 1, Turcot sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gibi bazı genetik sendromlar, çocuklarda yüksek dereceli gliomalarla ilişkilidir. Yüksek dereceli astrositomda cerrahi tam rezeksiyon sonrası kemoterapi ile 5 yıllık yaşam oranı %48 olarak saptanmıştır[31].

2.2.2.2. Medulloblastom

Medulloblastom, SSS'nin primitif nöroektodermal tümörüdür. Serebellumdan kaynaklanır ve 4. ventriküle kadar uzanır[32]. Medulloblastom çocukluk çağında beyin tümörlerinin yaklaşık %20-30'unu, posterior fossa tümörlerinin de %40'ını oluşturur. 3-9 yaş arası çocuklarda daha sık görülürler[33].

Medulloblastom tanılı hastalar, standart risk grubu ve yüksek risk grubu olarak ikiye ayrılır. Bunlardan standart risk grubuna metastatik hastalığı olmayan ve total/subtotal rezeksiyon

olanlar girerken, yüksek risk grubuna rezidü kitlesi olan ve metastatik hastalığı olanlar dahil edilir.

Üç yaşın üzerindeki çocuklarda, medulloblastom tedavisi; cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapinin kombinasyonudur[34]. Üç yaşın altındaki çocuklarda radyoterapi, beyin gelişiminin henüz tamamlanmamış olması nedeniyle üç yaş sonrasına ertelenir. Bu süreçte hastalara yoğun kemoterapi uygulanır[35].

2.2.2.3. Ependimom ve Koroid Pleksus Tümörleri

Ependimomlar çocuklarda primer SSS tümörlerinin %10'unu oluşturur, %90'ı intrakranial ve bununda 2/3'ü posterior fossada yerleşir. Ventriküler ependimal hücrelerden köken alan tümör, foraminalar aracılığıyla 4. ventrikülden dışarıya çıkıp üst servikal spinal kord çevresine kadar uzanabilir[36]. Orta hat ve lateral yerleşimli subtipleri bulunmaktadır. DSÖ ependimomları üç histolojik alt gruba ayırır: Subependimom ve miksopapiller ependimom (Grade I), düşük dereceli ependimom (Grade II), ve anaplastik ependimom(Grade III)[37] . Ependimomlar maksimum cerrahi rezeksiyon ve adjuvan radyoterapi ile tedavi edilir.

Koroid pleksus tümörleri; beyin ventriküllerinde, beyin omurilik sıvısını üreten, koroid pleksusun nöroepitelyal hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir. Bu tümörler, tüm intrakraniyal tümörlerin %0,4-1'ini ve bir yaş altında görülen SSS tümörlerinin de %10-20'sini oluşturur[38]. Lateral ventrikül ve dördüncü ventrikülde yerleşme eğilimindedirler. DSÖ, koroid pleksus tümörlerini üç histolojik alt gruba ayırır. Bunlar papillom (grade I), atipik papillom (grade II) ve karsinomdur (grade III).

Koroid pleksus karsinomunun prognozu kötüdür. 5 yıllık genel yaşam oranı %40'lardadır. Tanı anında yaygın hastalığın olmaması, tümörün totale yakın rezeke edilmiş olması, supratentorial yerleşim, kombine kemoterapi uygulanması, TP53 gen mutasyonunun eşlik etmemesi ve rekürrens görülmemesi prognozu olumlu yönde değiştiren en önemli faktörlerdir.

2.2.3. Nöroblastom

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminin tümörüdür. Adrenal medulla ve sempatik ganglionlarda bulunur ve ilkel nöral krest hücrelerinden kaynaklanır[39].

Çocuklarda ve adölesanlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %8'ini nöroblastomlar oluşturmaktadır. Nöroblastomlar, SSS tümörlerinden sonra en sık rastlanan solid tümörlerdir.

Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %15'inden sorumludurlar. Ülkemizde ise TPOG 2009-2020 bildirisine göre, çocukluk çağı kanserlerinin %8,2'sini nöroblastom oluşturmaktadır. Tüm çocukluk çağı kanserleri arasında dördüncü sıradadır. Hastaların ortalama yaşı 2,4 yıl, E/K oranı:1,08 saptanmıştır[18] .

Nöroblastomlu hastaların yaklaşık %22'sinin genetik mutasyon taşıdığı düşünülmektedir [40]. Nöroblastomlu hastaların genetik çalışmaları, 16. kromozomun kısa kolunda kalıtsal bir yatkınlık bölgesi olduğunu göstermiştir[41].

Nöroblastomlu hastaların %1-2'sinde aile öyküsü vardır. Nöroblastomlu kardeşleri olan çocuklarda, aile öyküsü olmayan çocuklara göre hastalık görülme oranı 10 kat daha fazladır[15] . Ailesel nöroblastomlu hastaların tanı zamanları diğer nöroblastomlu hastalardan daha erkendir[42].

Nöroblastom hastalarının yaklaşık yarısında tanı anında metastaz vardır. Evre, yaş, histolojik kategori, MYCN amplifikasyonu, 11q aberasyonu, prognostik faktörler arasındadır. Hastalar evre ve risk grubuna göre cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, otolog kök hücre nakli ve güncel Anti-GD2 monoklonal antikorlar gibi immunoterapi ile tedavi edilirler[15].

Tümör evrelemesi 2009 yılında geliştirilen görüntülemeye göre tanımlanan risk faktörlerini (*Image Defined Risk Factor*) (IDRFs) içeren Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (*The International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)(INRGSS) ile yapılmaktadır [43].

Tablo VII. Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi

L1	IDRFs* listesiyle tanımlanan vital yapılarda tutulum göstermeyen lokalize ve bir vücut kompartmanında sınırlı tümör
L2	Bir veya daha fazla IDRFs* varlığı ile birlikte lokorejyonel tümör
M	Uzak metastatik hastalık (Evre MS dışında)
MS	Yaş <18 ay; Cilt, karaciğer ve/veya kemik iliği ile sınırlı metastatik hastalık

*IDRFs (*Image Defined Risk Factor*): Görüntülemeye Göre Tanımlanan Risk Faktörleri

2.2.4. Wilms Tümörü

Wilms tümörü, embriyonel kökenli bir böbrek tümörüdür. Çocukluk çağıının en sık ikinci karın içi kanseridir ve genel olarak beşinci en sık görülen pediatrik malignitedir. Tüm pediatrik kanserlerin yaklaşık %6'sını temsil eder ve pediatrik yaş grubundaki tüm böbrek tümörlerinin %95'inden fazlasını oluşturur[44].

Ülkemizde ise TPOG 2009-2020 bildirisine göre Wilms tümörü, çocukluk çağıındaki kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. Bu bildiriye göre hastaların ortanca yaşı 3,1 yıl, E/K oranı:0,94 olarak saptanmıştır[18].

Wilms tümörü evrelemesi Tablo VIII 'te gösterilmiştir.

Tablo VIII. Wilms Tümörü Evrelemesi[44]

Evre I	Böbrekte sınırlı, tümör tam çıkmış (cerrahi sınırlar negatif), renal kapsül veya sinüs damarlarında tutulum yok (intrarenal damar tutulum olabilir)
Evre II	Böbrek dışına çıkmış, renal kapsülü ve/veya perirenal yağ dokusunu penetre etmiş veya renal parankim dışındaki renal sinüs damarlarına invazyon yapmış ama tam rezeksiyon yapılmış (cerrahi sınır ve lenf nodu negatif)
Evre III	Ameliyat sonrası gözle görülür veya mikroskopik tümör var (vital yapılara infiltrasyon nedeniyle tam rezeksiyon yapılamamış, cerrahi sınırda tümör var, intraabdominal veya pelvik lenf nodu metastazı var, operasyon öncesinde veya sırasında tümör peritona yayılmış veya tümör trombusu parçalanmış.)
Evre IV	Hematojen metastaz veya karın ve pelvis dışında lenf nodu metastazı
Evre V	Tanı anında her iki böbrekte Wilms tümörü (her iki böbrek yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı evrelenir.)

2.2.5. Retinoblastom

Çocuklarda görülen en sık primer göz içi tümörü Retinoblastom'dur (RB). Tüm pediatrik kanserlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. İnsidansı 18000 canlı doğumda 1 civarındadır[45].

Ülkemizden elde edilen verilerden TPOG 2009-2020 bildirisinde, RB tüm çocukluk çağı kanserlerinin %2,8'ini oluşturur. E/K oranı 1,25 ve ortalama görülme yaşı yaklaşık 2,5 yıl olarak belirtilmiştir[18] .

En sık görülen belirtileri lökokori ve şaşılıktır. Bunlar dışında gözde kızarıklık, ağrı, görme problemleri gibi belirtileri de mevcuttur.

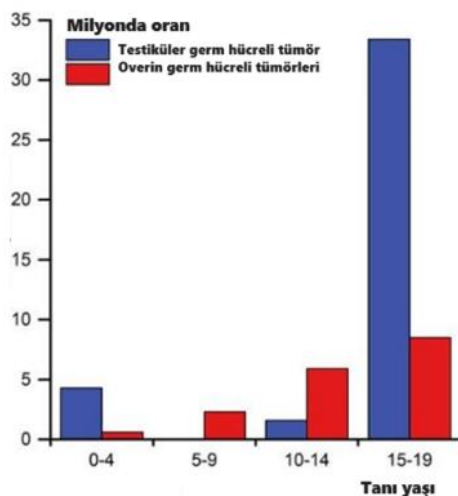
RB vakalarının yaklaşık üçte biri kalıtsaldır. Bu vakaların gelişiminden, 13. kromozomun q14 kolunda bulunan tümör baskılayıcı bir gen olan RB1 geni sorumlu tutulmaktadır[15] .

RB tedavisi, çocuğun yaşı, başvuru anındaki evresi ve etkilenen gözün görme potansiyeli gibi çeşitli faktörler dikkate alınarak planlanır. Tedavinin birincil amacı çocuğun hayatta kalmasıdır, göz küresinin ve görme fonksiyonunun korunması ise ikincil hedeflerdir. Geçtiğimiz 10 yılda, kür oranlarını artırmak ve daha az seçici tedavilerin morbiditesini azaltmak amacıyla kemoterapötik ajanları doğrudan göze veya bölgesel arterler yoluyla göz küresine ileten lokal tedavilere yönelinmiştir[45].

2.2.6. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler, ilkel germ hücrelerinden köken alan, iyi huylu veya kötü huylu olabilen tümörlerdir. Germ hücreli tümörler genellikle gonadlarda görülür, ancak ekstraponadal olarak da ortaya çıkabilir. Ekstraponadal germ hücreli tümörler en sık mediastinum, retroperitoneum, pineal bez ve sakral bölgede görülür [46]. Tanı için çoğu kez cerrahi biyopsi önemlidir. Alfa-fetoprotein(AFP) ve beta- human koryonik gonadotropin gibi tümör belirteçleri tanı ve tedavide yol göstericidir. Benign teratoma, yağ ve kartilaj içerdiği için genelde radyolojik olarak tipiktir ve tümör belirteçleri negatiftir .

Germ hücreli tümörler, çocukluk çağı kanserlerinin %4'ten azını oluşturur. Kuzey Amerika Merkezi Kanser Kayıtları Derneği'nin (*North American Association of Central Cancer Registries*) (NAACCR) 2006-2010 yılları arasındaki verilerine göre yaşa göre germ hücreli tümör insidansı Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. Yaşa göre germ hücreli tümörlerin görülme sıklığı [15]

Germ Hücreli Tümörlerin Patolojik Sınıflaması;

1. Teratomlar
2. Germinom / Disgerminom / Seminom
3. Embriyonel Karsinom
4. Endodermal Sinus Tümörü
5. Koriokarsinom
6. Gondoblastom
7. Poliembrioma
8. Mikst Germ Hücreli Tümörler şeklindedir.

Overin germ hücreli tümörlerinde hastalar sıklıkla karın ağrısı, karında şişlik şikayetiyle başvururlar. Overdeki germ hücreli tümörlerin %50'si iyi huyludur. Teratom; overde en sık görülen germ hücreli tümördür(%40). Teratomların ¾'ü matür, ¼'ü immatürdür.

Testiküler germ hücreli tümörlerin %60'ını non-seminom, %40'ını seminom oluşturur. Testisin germ hücreli tümörlerinde hassas olmayan skrotal kitle en önemli bulgudur. Hastaların %20'sinde reaktif hidrosel, %21'inde inguinal herni görülür.

2.2.7. Karaciğer Tümörleri

Karaciğerin primer malign tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1-3'ünü oluşturmaktadır. Hepatoblastom, karaciğerin primer malign tümörlerinin 2/3'ünü oluşturur.

Hepatoblastomlar, karaciğerin sağ lobunda en sık görülür. Genellikle tek odaklı tümörlerdir. Hastaların yaklaşık %15'inde multifokaldirler. Bu, agresif bir büyümenin göstergesidir. Çok nadiren karaciğerin dışına yayılır(ekstrahepatik). Tümör genellikle hastalık ileri evredeyken kan dolaşımıyla vücudun diğer bölgelerine yayılır. Lenf düğümlerine metastaz çok nadirdir. Akciğerler en yaygın metastaz yeridir.

Hepatoblastom genellikle yaşamın ilk 5 yılında görülür. Ortalama tanı yaşı 16 aydır. Erkek çocuklarda 1,7 kat daha sık görülür[47] . Prematüre olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hepatoblastom insidansı artmıştır. Hepatoblastom tanılı hastalar sıklıkla karında şişlikle başvururlar. Laboratuvar parametrelerinde genellikle karaciğer enzimleri normal iken hastalarda trombositoz ve AFP yüksekliği mevcuttur.

Beckwith Wiedemann sendromu , ailesel adenomatöz polipozis ve Edward sendromu (trizomi 18) hepatoblastom gelişimine yakınlık yaratan sendromlardır[48].

Hepatoblastom evresi, PRETEXT'e (*PRE-Treatment EXTent of tumor*) göre değerlendirilir (PRETEXT "tedavi öncesi uzanım/yayılım" anlamına gelir). Bu evreleme sistemi, karaciğerin damarsal yapısını esas alarak, her iki ana lobda ikişer olmak üzere karaciğeri toplamda 4 segmente ayırır[49] .

Tablo IX. PRETEXT Evrelemesi

PRETEXT I	Yan yana tümör olmayan 3 segment mevcut
PRETEXT II	Yan yana tümör olmayan 2 segment mevcut
PRETEXT III	Yalnızca 1 segment ya da yan yana olmayan 2 segment sağlam
PRETEXT IV	Tüm segmentlerin tutulumu

Hepatoblastom için en iyi sağkalımı olan hastalar, çok düşük ve düşük risk grubundakilerdir. Bu hastalar kemoterapiye iyi yanıt verdiğinden, tümörün tamamen çıkarılma olasılığı yüksektir (%90'ın üzerinde). Bu da 5 yıllık sağkalım oranlarının yüksek olmasıyla (%90'ın üzerinde) sonuçlanır. Orta risk grubundaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %70-80 iken, yüksek risk grubundaki hastaların 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %50-60'tır.

2.2.8. Kemik Tümörleri

Çocukluk çağı kanserlerinde malign kemik tümörleri yaş grubuna göre değişmekle beraber % 6-10 oranında görülmektedirler. TPOG 2009-2020 bildirisine göre, malign kemik tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6,6'sını oluşturur. Erkeklerde insidans 1,19 kat daha fazladır. Ortalama görülme yaşı yaklaşık 12,5 yıl olarak belirtilmiştir [18]. Çocukluk çağı malign kemik tümörlerinden osteosarkom %56, Ewing sarkom %34, kemik lenfomaları %3 oranında görülmektedirler.

2.2.8.1. Osteosarkom

Osteosarkom, 18 yaş altında en sık görülen kemik kanseridir. Alman tümör veri bankasına göre, her yıl 18 yaşın altındaki her 1 milyon kişiden 4 veya 3'üne (yani yılda ortalama 60 kişi) osteosarkom tanısı konmaktadır. En sık adolesan erkeklerde 15-19 yaş aralığında görülür[50].

Osteosarkomlar genel olarak bacakların ve kolların uzun tübüler kemiklerinde ( rneğin uyluklarda, kaval kemiklerinde ve üst kollarda) ve özellikle metafiz denilen eklemlere yakın yerlerinde gelişir. Tanı anında hastaların yaklaşık üç'nde metastatik hastalık mevcuttur ve en sık metastaz yeri akciğerlerdir[51].

Osteosarkomun en yaygın belirtisi, tümörün bulunduğu bölgede ağrı ve şişliktir. Bazen ağrı doğrudan tümör bölgesinde değil, etkilenen iskelet bölümünün başka bir yerinde hissedilir.

Yüksek habasette kötü huylu (malign) osteosarkoma sahip hastalarda tedavi esas olarak cerrahi (lokal tedavi) ve kemoterapiden oluşur. Çok nadiren düşük habasette veya orta habasette kötü huylu osteosarkoma sahip hastalarda belirli koşullar altında tek başına ameliyat yeterli olabilir. Osteosarkom tedavisinde ışın tedavisinin yeri sınırlıdır. Sadece tümörün tamamen cerrahi olarak çıkarılamadığı hastalarda kullanılabilir. Tedavi 9-12 ayda tamamlanır. Lokalize osteosarkom tanılı hastaların sağkalım oranı %60-70 iken metastatik hastalığı olan hastalarda sağkalım oranı %10-50 arasındadır[51].

2.2.8.2. Ewing Sarkom

Ewing sarkom, çocukluk çağında osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen küçük yuvarlak mavi hücreli bir kemik tümörüdür. Ewing sarkom, genellikle kemikte meydana gelen solid kötü huylu tümördür. Nadiren yumuşak dokularda (bağ dokusu, yağ dokusu, kas dokusu veya periferik sinir dokusu) ortaya çıkarlar (ekstraosseöz Ewing sarkomu) [15] . Hastalık adını 1921 yılında bu tümörü tanımlayan kanser araştırmacısı James Ewing'den (1866-1943) almıştır.

En sık pelvis, ardından üst ve alt bacakların uzun tübüler kemikler, kaburgalar, skapula ve omurga etkilenir. Ewing sarkomları hızlı büyür ve erken evrede metastaz oluşturur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde tanı anında, çoğunlukla akciğerlerde olmak üzere metastazlar bulunmaktadır.

Ewing sarkomu, tümörün bulunduğu bölgede ağrı ve şişlik gibi belirtilerle kendini gösterir.

Son yıllarda, tedavi iyileştirme optimizasyon çalışmaları çerçevesinde standartlaştırılmış tedavinin uygulanması sayesinde, Ewing sarkomlu hastaların sağkalım beklentileri önemli ölçüde iyileşmiştir. SEER 9 verilerine göre Ewing sarkom tanılı çocuklar için 5 yıllık hayatta kalma olasılıkları 1975 ile 1979 arasında %42'den 2003 ile 2009 arasında %72'ye yükselmiştir[15].

2.2.9. Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom (RMS), iskelet kası hücrelerine dönüşen mezenkimal hücrelerden köken alan, en sık görülen yumuşak doku sarkomu türüdür. Çocukluk çağı kanserlerinin %3'ünü, adölesan kanserlerinin %2'sini oluşturur. Çocuklarda RMS iskelet kasının yer aldığı herhangi bir bölgede ortaya çıkabileceği gibi iskelet kası olmayan mesane, safra kesesi gibi bölgelerde de ortaya çıkabilir [52].

Tedavide kemoterapiye ek olarak lokal tümör kontrolü için cerrahi ve radyoterapi uygulanır. SEER 9 verilerine göre RMS tanılı çocuklar için 5 yıllık hayatta kalma olasılıkları 1975 ile 1979 arasında %49'dan 2003 ile 2009 arasında %64'e yükselmiştir[15] .

2.2. Sarkopeni

2.2.1. Tanımı ve Evreleri

Yunanca kökenli olan sarkopeni kelimesi, “et” anlamına gelen “sarx” ve “kaybetme” anlamına gelen “penia” sözcüklerinden oluşmuştur. Sarkopeni, 1988 yılında Rosenberg tarafından ilk kez kullanılmış ve kas kütlesi ve gücünün ilerleyici şekilde azalmasını ifade etmiştir.[53] .

Avrupa Birliği Geriatri Derneği (*European Union Geriatric Medicine Society*) (EUGMS), sarkopeni tanı kriterlerini tanımlamak için 2009 yılında Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu'nu (*The European Working Group on Sarcopenia in Older People*) (EWGSOP) kurmuştur. EWGSOP, sarkopeniyi, kas kütlesi ve gücünün jeneralize ve progresif azalmasıyla karakterize, fiziksel performansta kayıp, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi sonuçlara yol açabilen bir sendrom olarak tanımlamıştır[2] .

2010 yılında EWGSOP'ta kas fonksiyonun göstergesinde kas kitlesi ön planda tutulsa da 2018 de yayınlanan EWGSOP2'de kas gücü ön plana çıkarılmıştır [2].

Sarkopeni; kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansta azalma ile karakterize bir tablodur. Sarkopeni üç evreye ayrılabilir: muhtemel sarkopeni, sarkopeni ve ciddi sarkopeni. Muhtemel sarkopenide kas kitlesi ve fiziksel performans değişmemiş, ama kas gücü azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas gücünde azalmayla birlikte kas kitlesi de azalmıştır. Ciddi sarkopeni ise, kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın hepsinin normalin altında olduğu durumudur(Tablo X) [2].

Tablo X. Sarkopeninin güncellenmiş tanımı 2018 (EWGSOP2)[2]

Evre	Kas Kütlesi İndeksi	Kas Gücü	Fiziksel Performans
Muhtemel Sarkopeni		↓	
Sarkopeni	↓	↓	
Ciddi Sarkopeni	↓	↓	↓

Sarkopeni uzun yıllar yaşlılık ile ilişkilendirilmiştir. Ancak sarkopeni gelişiminin yaşamın erken dönemlerinde de (kronik hastalıklar gibi sekonder nedenler ile) ortaya çıkabileceği son zamanlarda kabul görmektedir.

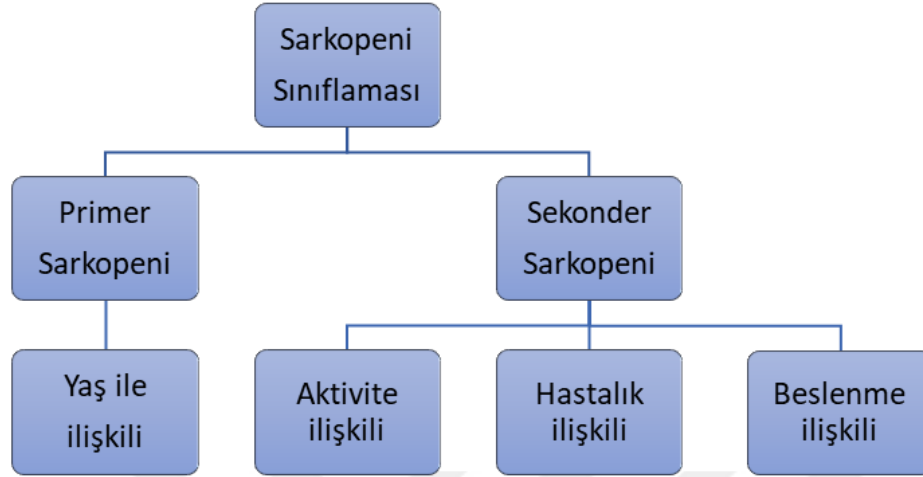
2.2.2. Risk Faktörleri ve Sınıflandırması

Sarkopeni gelişimini sayıda faktör etkilemektedir. Tablo XI de risk faktörleri özetlenmiştir.

Tablo XI. Sarkopeni risk faktörleri [54]

Risk Faktörleri	Yaşlanma Süreci Sonuçları	Kronik Sağlık Problemleri
Yapısal -Kadın cinsiyet -Düşük doğum ağırlığı -Genetik	Artmış Kas Döngüsü Katabolik uyarım ve protein yıkımı artmış, protein sentezi azalmıştır	Psikiyatrik Sorunlar -Kognitif bozukluk -Duygu-durum Bozuklukları
Yaşam Tarzı -Malnütrisyon -Düşük protein alımı -Alkol, sigara -Fiziksel inaktivite	Kas Hücre Sayısında Azalma -Miyostatin artışı -Apoptoz artışı	Organ Yetmezlikleri -Kalp yetmezliği -Karaciğer yetmezliği -Böbrek yetmezliği -Solunum yetmezliği
	Hormonal Deregülasyon Testesteron ve östrojen azalır, Tiroid fonksiyonları, İnsülin direnci artar, Büyüme hormonu azalır	İlaçların katabolik etkileri
Yaşam Koşulları -Yetersiz beslenme -Yatak istirahati -İmmobilite, kondisyon kaybı	Nöromusküler değişiklikler -SSS uyarımında azalma -Nöromusküler ayrışım	Kronik Hastalıklar -Diyabetes mellitus -Osteoartrit -Kronik ağrı -Obezite
	Mitokondriyal Disfonksiyon Periferel vasküler akımda azalma	

Sarkopeni, başka bir neden yoksa primer (yaşlanma ile oluşan), yaşlanmanın dışında (ya da buna ek olarak) sebeplerle ortaya çıktıysa "sekonder" olarak kabul edilir. İmmobilizasyon, enflamatuvar aktivite, malnutrisyonu içeren üç ana başlık sekonder sarkopeni altında toplanır[2] .



Şekil 6. Sarkopeni sınıflama

Sekonder sarkopeninin sık görülen altta yatan nedenleri[55]

Beslenme ilişkili

- Düşük protein alımı
- Düşük enerji alımı
- Mikrobesin eksikliği
- Malabsorbsiyon ve diğer gastrointestinal durumlar
- Anoreksiya (yaşlanma, ağız sorunları)

Aktivite ilişkili

- Yatak istirahati, hareketsizlik, kondisyon kaybı
- Düşük aktivite, hareketsiz yaşam tarzı

Hastalık ilişkili

- Kemik ve eklem hastalıkları
- Kardiyorespiratuvar bozukluklar
- Metabolik bozukluklar (özellikle diyabet)

- Endokrinolojik hastalıklar (özellikle androjen yoksunluğu)
- Nörolojik bozukluklar
- Kanser
- Karaciğer ve böbrek bozuklukları

2.2.3. Tanısı

Sarkopeni tanısı için kas miktarı ve fonksiyonelliğinin değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmede kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans parametreleri ölçülür[2]. Kas kütlesini tespit etmek için, yaygın olarak dual-X-Ray absorpsiyometri (DEXA), manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) ve biyoelektrik-empedans analizi (BIA) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Kas gücünü değerlendirmek için, en yaygın kullanılan yöntem el sıkma kuvveti ölçümüdür. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde ise zamanlı kalk yürü (ZKY) testi, genel yürüme hızı, kısa fiziksel performans bataryası, merdiven tırmanma gücü testleri ve 6-dakikalık yürüme testi kullanılmaktadır.

2.2.4. Patofizyolojisi

Sarkopeninin patofizyolojisinde; karmaşık ve henüz tam olarak anlaşılamayan mekanizmaların, hipertrofi ve rejenerasyon arasındaki dengeyi bozması bulunmaktadır[55]. Sarkopeninin patofizyolojisi multifaktöryeldir; nörolojik bozukluk, kas protein döngüsü, hormonal değişiklikler (düzensizlik ve sensitivitesi), inflamatuvar yolak aktivasyonu, oksidatif stres, fiziksel aktivite yetersizliği, kronik hastalık, yağ infiltrasyonu, kötü beslenme bunlardan bazılarıdır. Yaşlanma ile birlikte anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde, proinflamatuvar sitokinlerde [tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), interlökin 4 (IL-4)] ve serbest radikal akümülyasyonuna bağlı oksidatif strese artma, kas hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonlarında değişiklikler ve α -motor nöronların sayısında azalma sarkopeni gelişiminde rol oynayabilir[56].

2.2.5. Prognozu, Tedavisi ve Önlemleri

Sarkopeninin prognoz ve sağ kalım üzerine etkisi erişkin hastalarda değerlendirilmiş ancak farklı sonuçlar saptanmıştır. Sarkopeninin, düşme, fonksiyonel gerileme, kırılabilirlik, yaşam kalitesinde bozulma, sağlık ve bakım maliyetlerinde artış ve mortalite gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu ve olumsuz sonuçları arttırdığı görülmüştür[55].

Fiziksel egzersiz ve düzgün beslenme, sarkopeniyi önlemek veya yavaşlatmak için gerekli ve önemli iki faktördür. Tedavi süresince hastaların desteklenmesi ve doğru yönlendirilmesi önemlidir. Hastalara, sağlıklı yaşam davranışları hakkında bilgi verilmeli ve bu konuda farkındalıkları artırılmalıdır. Hastalar beslenme, temizlik, yeterli egzersiz ve dinlenme gibi sağlıklı davranış değişikliklerini edinme ve sürdürme konusunda eğitilmelidir[57].

Çalışmalar, kanser tedavisi almakta olan çocuklara düzenli egzersiz yaptırmanın sarkopeniyi azalttığını göstermiştir[58]. Direnç egzersizleri tip 2 kas miktarını ve kas yapımına yönelik protein emilimini artırırken, aerobik egzersiz ise kontraktıl kas hücre sayısını artırır[59,60].

Tedavide beslenmenin desteklenmesi de önemlidir. Günlük protein alımının 1.2-1.5 g/kg olması ve lösin supplementlerinin beslenmede yer alması gerekmektedir[61,62]. Kemoterapi nedeniyle kimyasal reseptörlerde oluşan değişikliklerle hastaların gıdalara, özellikle de proteine karşı iştahı azalabilir. İştah açıcı ve antiemetik olarak kullanılan, kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma için güvenli ve etkili olduğu onaylanan Dronabinol, kemoterapi etkisi ile oluşan bu kemosensöriyel değişiklikleri azaltarak protein alımını artırır[63]. Omega 3 yağ asidi varlığında insülin ve amino asit infüzyonuna cevap olan kas sentezi artar. Omega 3 yağ asidi mitokondrilerdeki bazı proteinlerin miktarını azaltarak oksidatif cevabı azaltır[64,65].

Sarkopeniyi önlemek ve tedavi etmek için beslenme, egzersiz, yeterli protein alımı, lösin ve omega 3 yağ asidi supplementleri önemlidir.

2.3. Sarkopeni ve Kanser

Kanser hastalarında, sarkopeni konusuna ilgi son on yıl içerisinde artmıştır[66]. İleri sağlık hizmetleri arttıkça, daha önce yalnızca yaş ile ilişkilendirilen sarkopeni tablosunun aslında yaştan bağımsız olarak ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır. Kronik hastalıklar, özellikle de kanser; sarkopenin yaştan bağımsız nedenleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.

Kanser hastalarında sarkopeni, birçok faktörün bir araya gelmesiyle ortaya çıkan bir sorundur[67]. Bu faktörler şunlardır:

- **Fiziksel Hareketsizlik:** Kanser tedavisi ve hastalığın kendisi, hastanın hareket kabiliyetini kısıtlayabilir. Hareketsizlik, kas kaybına yol açar.
- **Yetersiz Beslenme:** Kanser hastalarında hastalığa ve tedaviye bağlı yeterli besin alımı zorlaşabilir. Yetersiz besin alımı da kas dokusunun zayıflamasına ve erimesine neden olur. Kanser tedavisi gören çocuklarda besin alımının azalmasına neden olan faktörler aşağıda listelenmiştir (Tablo XII).

Tablo XII. Kanser tedavisi gören çocuklarda besin alımının azalmasının nedenleri

Anoreksi	Hastane yemeklerinin yenmemesi
Ağrı	Uygun olmayan yemek saatleri
• Mukozit • Özafajit • Gastrit	Tetkik için aç kalma
	İşlenmiş-paketli gıdaların ve gazlı içeceklerin aşırı tüketilmesi
Tad algısında değişiklikler	Psikolojik
• Kemoterapi • Mineral yetersizliği(çinko) • Artmış üre miktarı	• Besin reddinin öğrenilmesi • Depresyon,anksiyete
	Bulantı, kusma, diyare
	İleus, konstipasyon
	Cerrahi komplikasyonlar

- **Artan Proinflamatuvar Sitokin Seviyeleri:** İnflamasyon, çoğunlukla inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-4, IL-6) etkisiyle kas kütlesi ve gücünü azaltarak sarkopeni için yatkınlık oluşturmaktadır.

Kanserin kendisi gibi tedavisi de sarkopeni nedenleri arasındadır. Sisplatin, irinotekan, doksorubisin ve etoposid gibi kemoterapi ajanlarının, ubikuitin ve proteazomları regüle eden, proteolizi ve E3 ligazlarını(atrogin-1) artıran, inflamatuvar sitokinleri (IL-1beta, IL-6 ve TNF- α) artıran transkripsiyon faktörü Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B)'nin aktivasyonu yoluyla sarkopeniye neden olmaktadır. Kemoterapi aynı zamanda oksidatif stresi indükleyerek kasta reaktif oksijen türlerini (ROS) artırmaktadır[68].

Kanser hastalarında hastalığın kendisinden ve tedavisinden kaynaklanan sarkopeni kemoterapi toksisitesini arttırmakta, enfeksiyon ve hastanede kalış sürecini uzatmakta tedavi dozunun azaltılmasına, tedavinin ertelenmesine veya kesilmesine neden olabilmektedir[69].

Sonuç olarak kanserin kendisi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar, sarkopeniye neden olabilmektedir. Sarkopeni tablosu da kanser hastalarının morbidite ve mortalitesini artırmaktadır.

Kanser tedavisi gören hastalarda, erken beslenme desteğinin çeşitli faydaları olduğu, yapılan analizlerle ortaya konmuştur. Çalışmalarda erken beslenme desteğinin; vücut ağırlığının korunması, beslenme durumunun iyileştirilmesi, protein ve enerji alımının artırılması, yaşam kalitesinin yükseltilmesi, kanser tedavilerine yanıtın iyileştirilmesine yarar sağladığı ve sarkopeniyi de önlediği gösterilmiştir[70].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında 2014 yılı ile 2023 yılları arasında solid organ tümörü tanısı ile takip edilen altmış beş hastada sarkopeni taraması yapılmıştır. 2014 yılı ile 2021 yılı arasında tanı alan otuz yedi hasta retrospektif, 2022 yılı ve 2023 yılı arasında tanı alan yirmi sekiz hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Araştırma Evreni

Araştırmanın evrenini, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında ilgili tarihler arasında solid organ tümörü tanısı ile takip edilen hastalardan aşağıda belirtilen kriterleri karşılayanlar oluşturmuştur.

Bu kriterler;

- Solid organ tümörü tanısı almış olması
- Herhangi bir metabolik hastalık öyküsünün olmaması
- Bir yıllık izlem içerisinde tanı anında, tedavinin 3., 6.,9. veya 12. aylarında rutin kontrolleri sırasında çekilmiş en az 2 tane abdomen MR görüntülemesinin olması
- 18 yaş altı olması
- Dosya kayıtları tam olması

3.3. Çalışma Grubunda İncelenen Parametreler

Solid organ tümörü tanısı alan hastalarda; tanı alt tipi, tanı anındaki yaş, tanı tarihi ve cinsiyete bakıldı.

Hastalarda tanı anındaki, 3., 6., 9. veya 12. aylarında vücut ağırlıkları, vücut ağırlık persentilleri, boyları, boy persentilleri, vücut kitle indeksleri(VKI), total psoas kası alanları(tPSA) ve total psoas kası kas kütlesi indeksi(KKI) bakılmıştır. Hastaların vücut ağırlık persentilleri ve boy persentilleri için çevrimiçi ve ücretsiz olarak erişilebilen bir bilimsel araç seti olan 'Child Metrics' kullanılmıştır. Persentiller DSÖ'ye göre hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi (VKI); hastanın kilosunun(kg) boy uzunluğunun(m) karesine bölünmesiyle hesaplandı [VKI=Vücut ağırlığı(kg)/ Boy uzunluğu(m)²].

Sarkopeniyi değerlendirmek için sistemdeki MR görüntülemeleri kullanılmıştır. Etik olmaması nedeniyle ve maliyeti arttırmamak amaçlanarak hastalara ek MR çektilirilmemiş olup hastaların tPSA ve KKI 'leri tanı anındaki ve tedavi yanıtını değerlendirmek üzere çekilen 3., 6.,9. veya 12. aylardaki MR görüntülemeleri ile yapılmıştır. Aynı zamanda yukarıda belirtilen nedenler ile kontrol grubu oluşturulamamış olup hastalar kendi MR görüntülerinin aylar içerisindeki değişimleri ile değerlendirilmiştir. Hastaların MR görüntülemeleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiş olup 3. Lomber vertebra seviyesindeki her iki psoas kası alanı toplanmıştır ve tPSA(mm²) elde edilmiştir. Total psoas kası KKI tPSA'nın boy uzunluğunun(m) karesine bölünmesi ile hesaplanmıştır [KKI=tPSA (mm²)/ Boy uzunluğu(m)²][71].

Teste uyum göz önüne alındığında, prospektif olarak çalışmaya alınan, tanı anında 4 yaş ve üzeri olan hastalara kas gücü değerlendirmesi yapılmış ve hastaların fiziksel performanslarına bakılmıştır. Hastaların kas gücü el dinamometresi kullanılarak ölçülmüştür. Tanı anında, tedavinin 3., 6., 9. veya 12. aylarında sağ ve sol el kas gücü 2 kere ölçülmüş ve verilerin ortalaması alınmıştır. Hastalar için kontrol grubu oluşturulamamış olup hastaların tedavi sırasındaki değerleri kendi aralarında kıyaslanmıştır. Hastalarda fiziksel performans için ZKY testi kullanılmıştır. ZKY testi bir kişinin kolçağı olan standart bir sandalyeden kalkıp 3 metrelik mesafeyi yürümesi, belirlenmiş yerden dönmesi ve sandalyeye tekrar oturması için gereken zamanı ölçer. Klinikte bu test fonksiyonel hareketlilik, düşme riski ya da dinamik dengenin değerlendirilmesi ve popülasyondaki normal değerlerin oluşturulması için kullanılmaktadır[72].ZKY testine başlanmadan önce hastalara test bir kere gösterilmiştir. ZKY testi için kontrol grubu oluşturulamamış olup hastaların tedavi sırasındaki değerleri kendi aralarında kıyaslanmıştır. Testi tamamlama süresinde uzamanın olması, fiziksel performansta kayıp olarak değerlendirilmiştir.

Hastalarda hipoalbüminemi varlığı-yokluğu ve sayısı, nötropenik ateş varlığı-yokluğu ve sayısı, nötropeni sayısı, transfüzyon sayısı, kemoterapi dışı yatış sayıları, mortalite, kür ve relaps durumları, böbrek fonksiyon testlerinde(BFT) ve karaciğer fonksiyon testlerinde(KCFT) bozukluk gelişip gelişmediği değerlendirilmiştir. Hipoalbüminemi için serum albümin seviyesinin 3,5 gr/dl altındaki değerler alınmıştır. Nötrofil sayısı 800/mm³'ün altı nötropenik olarak değerlendirilmiştir[73]. Nefrotoksisite araştırılırken Akut Diyaliz Kalite Girişimi (*Acute Dialysis Quality Initiative*) (ADQI) tarafından belirlenmiş RIFLE (*renal risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage renal disease*) kriterleri baz alınmış ve serum kreatinin değerindeki 2 kat ve daha fazla artış olması durumu nefrotoksisite olarak değerlendirilmiştir[74]. Hepatotoksisite araştırılırken Ulusal Kanseri Enstitüsü Yan Etki Sınıflama ve Şiddet Derecelendirme Sistemi (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Advers Events*)(NCI CTCAE) baz alınarak Alanin aminotransferaz(ALT) değeri için

yaşıa göre üst normal sınırın 3 katı ve daha üstü değler hepatotoksisite olarak değlendirilmiştir[73]. England K. Ve ark.'larının yaptığı çalışmada 18. aya kadar ALT üst sınırı erkeklerde 60 IU/L, kızlarda 55 IU/L iken, 18. aydan sonra erkeklerde ALT için üst sınır 40 IU/L, kızlarda 35 IU/L olarak tanımlanmıştır[75]. Çalışmamızda bu değleri referans olarak yaşıa göre ALT üst sınırları belirlenmiştir.

Hastalardan ek kan tetkiki çalışılmamış olup hastaların poliklinik kontrolu ve servis yatışlarında rutin olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi tıbbi biyokimya laboratuvarına gönderilen tetkik sonuçları incelenmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verileri SPSS 23.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değışkenler sayı ve yüzde, interval değışkenler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değışkenlerin analizinde Ki-Kare testi kullanılmıştır. İnterval değışkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Simirnov testi ile değlendirilmiştir. İki bağımsız grup arasında normal dağılıma uymayan interval değışkenlerin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Dört bağımlı grubun normal dağılıma uymayan interval değışkenlerinin karşılaştırılması Friedman testi ile yapılmıştır. Friedman testi ile istatistiksel anlamlı farklılık bulunan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan interval değışkenler arasındaki korelasyon Spearman testi değlendirilmiştir. Korelasyon katsayısı 0,1 altındaki değlerde “ihmal edilebilir” 0,1-0,39 arası değlerde “düşük düzeyde korelasyon” ve 0,4-0,69 arası değlerde ise “orta derecede korelasyon” 0,7-0,89 arası değler “güçlü derecede korelasyon” 0,9-1 arasındaki değler ise “çok güçlü derecede korelasyon” olarak kabul edilmiştir[76]. İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Vakaların parametrik verileri; aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x} \pm SS$) olarak hesaplandı.

3.5. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 31.01.2022 tarihli onayı (protokol no:2021/381,Sayı:24237859-80) alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya solid organ tümörü olan 65 hasta dahil edilmiş olup hastaların yaşı; 1 ay ile 17 yaş ($8,2\pm5,4$) arasında seyretmektedir. Hastaların 38'i (%58,5) erkek ve 27'si (%41,5) kızdır. Hastaların 13'ü (%20,0) HL, 11'i (%16,9) nöroblastom, 10'u (%15,4) NHL ve 9'u (%13,8) germ hücreli tümör tanısında sahipti (Tablo XIII). İntrakraniyal tümörü olan hastalar, rutin abdomen MR çekilmemesi nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiş olup, ciddi kaşeksisi olması nedeni ile bir vakaya sarkopeni değerlendirilmesi yapılmış ve vaka çalışmaya dahil edilmiştir.

Tablo XIII. Çalışmaya alınan vakaların dağılımı

	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	38	58,5
Kız	27	41,5
Tanı		
Hodgkin Lenfoma	13	20,0
Nöroblastom	11	16,9
Nonhodgkin Lenfoma	10	15,4
Germ hücreli tümör	9	13,8
Rabdomiyosarkom	5	7,7
Kemik tümörü	5	7,7
Wilms tümörü	5	7,7
Nazofarinks Karsinom	3	4,6
Retinoblastom	1	1,5
Hepatoblastom	1	1,5
İntrakraniyal tümör	1	1,5
Sinovial Sarkom	1	1,5

Hastaların MR görüntülemeye psoas kası alanı tedavi aylarına göre; tanı anında ortalama $745,6\pm565,4$ mm² (102,0-2440,0); 3.ayda ortalama $774,3\pm600,6$ mm² (117,0-2460,0); 6. ayda ortalama $717,0\pm621,3$ mm² (151,0-2520,0) ve 9 veya 12. ayda ortalama $737,2\pm563,6$ mm² (170,0-530,0)'dir ve aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p:0,896). Hastaların kas kütlesi indeksi tedavi aylarına göre; tanı anında ortalama $422,0\pm176,1$ mm²/m (125,0-1033,6); 3.ayda ortalama $425,2\pm174,6$ mm²/m (124,3-851,2); 6. ayda ortalama $372,8\pm170,0$ mm²/m (146,7-861,8) ve 9 veya 12. ayda ortalama $402,3\pm173,7$ mm²/m (149,3-860,2)'di ve aylar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

Hastalardan 4 yaş altı olanlar ve retrospektif olarak çalışmaya alınanlarda kas gücü bakılamamış ve fiziksel performans testi yapılamamıştır. Kas gücü el dinamometresi ile değerlendirilen hastalarda tedavi aylarına göre; tanı anında ortalama $41,0\pm25,5$ libre(lb) (9,0-91,0); 3. ayda ortalama $40,4\pm25,0$ lb (8,3-90,0); 6. ayda ortalama $39,3\pm25,1$ lb (7,2-88,5) ve 9 veya 12. ayda ortalama $36,7\pm24,7$ lb (5,0-87,0) kas gücü tespit edilmiştir. Aylar arasındaki ikili karşılaştırma yapıldığında tanı anındaki kas gücü ile 9.veya 12. aydaki kas gücü arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark varken (p:0,007), diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p>0,05)

Hastaların fiziksel performansları tedavi aylarına göre değerlendirildiğinde testi tamamlama süreleri tanı anında ortalama 8,7±1,4 saniye (7,1-13,0); 3.ayda ortalama 9,1±2,1 saniye (7,0-17,0); 6. ayda ortalama 9,2±2,3 saniye (6,9-18,0) saniye ve 9 veya 12. ayda ortalama 9,8±3,5 saniyedir (6,8-23,0) ve aylar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05) (Tablo XIV).

Tablo XIV . Hastaların psoas kas alanı, kas kütlesi indeksi, kas gücü ve fiziksel performanslarının tedavi aylarına göre değerleri

Tedavi Aylarına Göre	n	x±SS (Min-Mak)	p
Total Psoas Alanı (mm²)			
Tanı	63	745,6±565,4 (102,0-2440,0)	>0,05
3.ay	51	774,3±600,6 (117,0-2460,0)	
6.ay	45	717,0±621,3 (151,0-2520,0)	
9 veya 12. ay	56	737,2±563,6 (170,0-2530,0)	
KKI* (mm²/ m²)			
Tanı	63	422,0±176,1 (125,0-1033,6)	>0,05
3.ay	51	425,2±174,6 (124,3-851,2)	
6.ay	45	372,8±170,0 (146,7-861,8)	
9 veya 12. ay	56	402,3±173,7 (149,3-860,2)	
Kas Gücü** (lb[^])			
Tanı	22	41,0±25,5 (9,0-91,0)	>0,05
3.ay	23	40,4±25,0 (8,3-90,0)	
6.ay	23	39,3±25,1 (7,2-88,5)	
9 veya 12. ay	21	36,7±24,7 (5,0-87,0)	0,007
Fiziksel Performans**(sn)			
Tanı	20	8,7±1,4 (7,1-13,0)	>0,05
3.ay	21	9,1±2,1 (7,0-17,0)	
6.ay	21	9,2±2,3 (6,9-18,0)	
9 veya 12. ay	19	9,8±3,5 (6,8-23,0)	

[^]Lebrin(lb) ^{*}KKI : Kas kütlesi indeksi

^{**}Tanı anında 4 yaş altı olanlar ve retrospektif olarak çalışmaya alınanlarda kas gücü bakılamamıştır ve fiziksel performans testi yapılamamıştır

Hastaların sarkopeni değerlendirmesinde altmış beş hastadan beşi (%7,7) ciddi sarkopenik, otuz beşi (%53,8) sarkopenik, ikisi (%3,1) muhtemel sarkopenik ve yirmi üçü (%35,4) nonsarkopeniktir.

Hastaların vücut ağırlıkları, vücut ağırlık persentilleri, boyları, boy persentilleri ve vücut kitle indekslerinin tanı anında, tedavinin 3., 6., 9. veya 12. ayındaki değerleri tablo XV’da gösterilmiştir. Hastalarımız 1 ay ile 17 yaş arasında olup hastaların dönemsel olarak büyüme ve gelişme hızları eşit değildir. Aynı zamanda hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile yaş grupları kendi arasında değerlendirilememiştir. Bu nedenle hastaların tedavi sürecindeki aylar arasında; vücut ağırlık, boy, VKI ve persentil değerleri istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır.

Tablo XV. Hastaların vücut ağırlığı ve persentili, boyu ve persentili ile vücut kitle indeksinin tedavi aylarına göre; tanı anında, 3. ayda, 6. ayda ve 9 veya 12. aydaki değerleri

Tedavi Aylarına Göre	n	x±SS (Min-Mak)
Tanı Yaşı	65	8,2±5,4 (1/12-17)
Vücut ağırlığı (kg)		
Tanı	65	31,8±19,1 (4,0-70,0)
3.ay	65	31,8±19,1 (5,0-71,0)
6.ay	65	32,2±19,2 (7,5-72,0)
9. veya 12. ay	63	32,6±19,2 (8,8-73,5)
Vücut ağırlığı persentili (%)		
Tanı	65	44,7±33,4 (0,1-99,8)
3.ay	65	38,8±32,0 (0,1-99,9)
6.ay	65	36,4±31,5 (0,1-99,0)
9. veya 12. ay	62	34,6±31,9 (0,1-97,4)
Boy (cm)		
Tanı	65	126,6±33,5 (54,0-177,0)
3.ay	65	127,8±32,6 (62,0-177,0)
6.ay	65	129,3±31,7 (68,0-177,0)
9. veya 12. ay	63	131,2±30,4 (76,0-177,0)
Boy persentili (%)		
Tanı	65	48,6±30,6 (0,4-99,0)
3.ay	65	46,7±29,2 (0,5-99,0)
6.ay	65	45,8±29,3 (0,3-99,0)
9. veya 12. ay	62	45,0±28,4 (0,3-99,0)
Vücut kitle indeksi (kg/m²)		
Tanı	65	17,7±3,4 (12,1-25,5)
3.ay	65	17,3±3,6 (12,0-25,1)
6.ay	65	17,2±3,7 (11,6-25,3)
9. veya 12. ay	63	17,0±3,7 (10,9-25,3)

Hastaların 20'sinin (%30,8) vücut ağırlığında, 43'ünün (%66,2) vücut ağırlık persentilinde, 42'sinin (%64,6) boy persentilinde ve 39'unun (%60,0) vücut kitle indeksinde azalma olmuştur ve hepsi istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$) (Tablo XVI).

Tablo XVI. Hastaların vücut ağırlığı ve persentili, boy ve persentili ile vücut kitle indeksinin takip sürecindeki aylar arasındaki değişim durumları

	Değişim Durumu				
	Azalma Yok		Azalma Var		
	n	%*	n	%*	
Vücut ağırlığı (kg)	45	69,2	20	30,8	<0,001
Vücut ağırlığı persentili (%)	22	33,8	43	66,2	<0,001
Boy (cm)	65	100,0	0	0,0	
Boy persentili (%)	23	35,4	42	64,6	<0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26	40,0	39	60,0	<0,001

*Satır yüzdesi

Hastaların sarkopeni durumuna göre vücut ağırlığı ve persentili, boy persentili ve vücut kitle indeksindeki aylar arasındaki değişimine bakıldığında ciddi sarkopenik olan hastaların %80'inde, sarkopenik olan hastaların %45,7'sinde vücut ağırlığında azalma varken muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda azalma olmamıştır. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %82,9'unda ve sarkopenik olmayan hastaların %39,1'inde vücut ağırlığı persentilinde azalma olmuştur. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %74,3'ünde ve sarkopenik olmayan hastaların %47,8'inde boy persentilinde azalma olmuştur. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %82,9'unda ve sarkopenik olmayan hastaların %21,7'sinde vücut kitle indeksinde azalma olmuştur (Tablo XVII). Hastalardan muhtemel sarkopenik, sarkopenik ve ciddi sarkopenik olanlar sarkopenik, diğerleri nonsarkopenik olarak gruplandırıldığında; sarkopenik olan hastaların vücut ağırlığı, vücut ağırlık persentili ve vücut kitle indeksindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p<0,001$, $p:0,002$, $p<0,001$). Boy persentilindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,068$).

Tablo XVII. Tedavi süresince sarkopenik ve nonsarkopenik hastalarda, vücut ağırlığı ve persentili, boy persentili ve vücut kitle indeksindeki değişimler

	Sarkopeni Durumu							
	Nonsarkopenik (n: 23)		Muhtemel Sarkopenik (n: 2)		Sarkopenik (n: 35)		Ciddi Sarkopenik (n: 5)	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Vücut ağırlığı(kg)								
Azalma yok	23	100,0	2	100,0	19	54,3	1	20,0
Azalma var	0	0,0	0	0,0	16	45,7	4	80,0
Vücut ağırlığı persentili (%)								
Azalma yok	14	60,9	2	100,0	6	17,1	0	0,0
Azalma var	9	39,1	0	0,0	29	82,9	5	100,0
Boy persentili(%)								
Azalma yok	12	52,2	2	100,0	9	25,7	0	0,0
Azalma var	11	47,8	0	0,0	26	74,3	5	100,0
Vücut kitle indeksi (kg/m²)								
Azalma yok	18	78,3	2	100,0	6	17,1	0	0,0
Azalma var	5	21,7	0	0,0	29	82,9	5	100,0

*Sütün yüzdesi

Hastaların vücut ağırlığı ve persentili, boyu ve persentili, vücut kitle indeksi ve kas kütlesi indeksinin; tanı anında, tedavinin 3. ayında, 6. ayında ve 9 veya 12. ayındaki verilerinin toplamaları arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde kas kütlesi indeksi ile vücut ağırlığı, vücut ağırlık persentili ve boy arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon vardır (sırasıyla r:0,312 p<0,001, r:0,168 p:0,014, r:0,25 p<0,001). Kas kütlesi indeksi ile vücut kitle indeksi arasında ise pozitif yönlü orta derecede korelasyon vardır (r:0,477 p<0,001). Kas kütlesi ile boy persentili arasında ise anlamlı korelasyon bulunmamaktadır (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. Hastaların tedavi süresince kas kütlesi indeksi ile vücut ağırlığı ve persentili, boy ve boy persentili ve vücut kitle indeksi arasındaki korelasyon

	Kas kütlesi indeksi	
	Korelasyon katsayısı (r)	p
Vücut ağırlığı (kg)	0,312	<0,001
Vücut ağırlığı persentili (%)	0,168	0,014
Boy (cm)	0,250	<0,001
Boy persentili (%)	-0,053	0,440
Vücut kitle indeksi (kg/m²)	0,477	<0,001

Hastalardan muhtemel sarkopenik, sarkopenik ve ciddi sarkopenik olanlar sarkopenik, diğerleri nonsarkopenik olarak gruplandırılmıştır. Hastaların tanısına göre sarkopeni durumlarına bakıldığında sinovial sarkom, intrakraniyal tümör ve hepatoblastom olan birer hastada, NHL ve kemik tümörü olan hastaların %80'inde, nöroblastom olan hastaların %72,7'sinde, nazofarinks kanseri olan hastaların %66,7'sinde, HL olan hastaların %61,5'inde, RMS ve Wilms tümörü olan hastaların %60,0'ında ve germ hücreli tümör olan hastaların %33,3'ünde sarkopeni bulunmaktadır. Erkek hastaların 24'ünde (%63,2) kız hastaların ise 18'inde (%66,7) sarkopeni bulunmaktadır ve iki cinsiyet arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,977). Hipoalbüminemi, sarkopenik hastaların 32'sinde (%74,4) ve sarkopenisi olmayan hastaların 11'inde (%25,6) mevcuttu ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,042) (Tablo XIX).

Tablo XIX. Hastaların tanısı, cinsiyeti ve hipoalbüminemi durumuna göre sarkopeni durumunun karşılaştırılması

	Sarkopeni Durumu				p
	Nonsarkopenik		Sarkopenik		
	n	%*	n	%*	
Tanı					
Sinovial Sarkom	0	0,0	1	100,0	
İntrakraniyal Tm	0	0,0	1	100,0	
Hepatoblastom	0	0,0	1	100,0	
Nonhodgkin Lenfoma	2	20,0	8	80,0	0,474
Kemik Tm	1	20,0	4	80,0	0,648
Nöroblastom	3	27,3	8	72,7	0,733
Nazofarinks Ca	1	33,3	2	66,7	
Hodgkin Lenfoma	5	38,5	8	61,5	1,000
Rabdomyosarkom	2	40,0	3	60,0	
Wilms	2	40,0	3	60,0	
Germ	6	66,7	3	33,3	0,057
Retinablastom	1	100,0	0	0,0	
Cinsiyet					
Erkek	14	36,8	24	63,2	0,977
Kız	9	33,3	18	66,7	
Hipoalbüminemi(<3.5 gr/dl)					
Var	11	25,6	32	74,4	0,042
Yok	12	54,5	10	45,5	

*Satır yüzdesi

Hastalardan sarkopeni olanların yaş ortalaması $7,8\pm5,2$ iken, normal olan hastaların yaş ortalaması $9,0\pm5,7$ 'dir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,413$). Hastalardan sarkopenik olanların hipoalbüminemi sayısı ortalaması $6,6\pm6,3$ iken nonsarkopenik olanların ortalaması ise $1,7\pm3,6$ 'dır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Sarkopenik olan hastaların nötrojenik ateş sayısı ortalama $2,8\pm2,4$ iken sarkopenik olmayan hastaların $1,5\pm2,9$ 'dur ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,008$). Sarkopenik olan hastaların nötrojeni sayısı ortalama $11,3\pm13,4$ iken sarkopenik olmayan hastaların $6,7\pm9,5$ 'tir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,019$). Sarkopenik olan hastaların kemoterapi dışı yatış sayısı ortalama $5,3\pm4,0$ gün iken sarkopenik olmayan hastaların $2,5\pm4,0$ 'tür. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,002$). Sarkopenik olan hastaların transfüzyon sayısı ortalama $9,1\pm9,4$ iken normal hastaların $3,2\pm5,7$ 'dir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,002$) (Tablo XX).

Tablo XX. Hastaların sarkopeni durumuna göre yaş, hipoalbüminemi sayısı, nötrojenik ateş sayısı, nötrojeni sayısı, kemoterapi dışı yatış süresi ve transfüzyon sayısının karşılaştırılması

	Sarkopeni Durumu		
	Nonsarkopenik	Sarkopenik	
	$\bar{x}\pm SS$ (Min-Mak)	$\bar{x}\pm SS$ (Min-Mak)	p^*
Yaş	$9,0\pm5,7$ (0-17)	$7,8\pm5,2$ (0-16)	0,413
Hipoalbüminemi sayısı(<3.5gr/dl)	$1,7\pm3,6$ (0-17)	$6,6\pm6,3$ (0-23)	<0,001
Nötrojenik ateş sayısı	$1,5\pm2,9$ (0-10)	$2,8\pm2,4$ (0-7)	0,008
Nötrojeni sayısı	$6,7\pm9,5$ (0-35)	$11,3\pm13,4$ (0-65)	0,019
Kemoterapi dışı yatış sayısı	$2,5\pm4,0$ (0-13)	$5,3\pm4,0$ (0-14)	0,002
Transfüzyon sayısı	$3,2\pm5,7$ (0-27)	$9,1\pm9,4$ (0-45)	0,002

*Mann Whitney U testi

Hastalardan sarkopenik olanların %33,3'ünde sarkopenik olmayanların %30,4'ünde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk gelişmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:1,000$). Sarkopenik olan hastaların %50,0'ında sarkopenik olmayan hastaların %34,8'inde karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gelişmiştir ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p:0,358$). Sarkopenik hastaların %73,8'inde sarkopenik olmayan hastaların %39,1'inde nötrojenik ateş vardır ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,013$). Sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalar arasında mortalite, relaps, kür ve tedavi

devamının varlığı ve yokluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (sırasıyla p:0,547, p:0,657, p:0,746, p:1,000).

Hastalardan ciddi sarkopeni olanların 2'sinde (%40,0), sarkopeni olanların 1'inde (%2,9) mortalite gelişmiştir. Diğer hastalarda mortalite gerçekleşmemiştir. Hastalardan ciddi sarkopenik olanların 1'inde (%20,0), sarkopenik olanların 2'sinde (%5,7), sarkopenik olmayan hastaların 3'ünde (%13,0) relaps olmuş muhtemel sarkopenik hastalarında relaps görülmemiştir. Hastalardan ciddi sarkopenik olanların 4'ünde (%80,0), sarkopenik olanların 9'unda (%25,7), muhtemel sarkopenik olanların 1'inde (%50,0) sarkopenik olmayan hastaların 6'sında (%26,1) kür sağlanmamıştır.



5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında kanser insidansı 1980'li yıllarda 100.000'de 14,4 iken, 2015'te 100.000'de 19,2'dir[77]. Kanser insidansı gün geçtikçe artsa da tedavi alanlarındaki gelişmeler ile çocukluk çağındaki kanserlerde 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %80'e ulaşmıştır[15]. Gelişmiş ülkelerde, 5-14 yaş arası çocuklarda kanser, kazalardan sonra ikinci en yaygın ölüm nedeni iken, gelişmekte olan ülkelerde beşinci sıradadır.

Çocukluk çağı kanseri tedavisinde yaygın onkolojik sorunlardan birisi de toksisiteler ve yan etkilerdir. Çocuklar hem hastalıktan hem de aldıkları tedavilerin etkisinden dolayı çabuk yorulan, hareket kısıtlılığı olan, beslenmesi düzenli olmayan, oral alımı az ve her bakımdan desteğe ihtiyacı olan katabolik evrededirler. Bu gibi risk faktörleri altındaki çocuklarda gözden kaçabilen yan etkiler olabilmektedir. Bunlardan en önemlilerinden birisi ülkemizde henüz tanı kodu bulunmayan sarkopenidir. Sarkopeni, iskelet kas gücü ve/veya fonksiyonunda ilerleyici ve yaygınlaşmış kayıpların neden olduğu bir sendromdur. Bu kayıplar, fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir[1].

Sarkopeni, birçok hastalıkla ilişkili bir durumdur ve yaşam kalitesinde azalma, bakıma bağımlı hale gelme gibi sonuçlara yol açabilir [2]. Literatür tarandığında erişkin kanser hastalarda sarkopeni değerlendirilmiştir, ancak literatürde çocuk hastalar ile ilgili bilgi çok azdır. Günümüzde hala kanser ve tedavisi ile ilişkili sarkopeni yeterince tanınmayıp atlanabilmektedir. Bu durum daha fazla tedavi komplikasyonu, hastanede daha uzun yatış süresi, tedavi maliyetinde artış, kısa sağkalım, ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. Henüz ülkemizde Uluslararası Hastalık Sınıflandırması-10 (*International Statistical Classification of Diseases*)(ICD-10) kodu olmayan bu kadar önemli bir konuda ekstra çalışmalar yapılması farkındalığı artıracaktır. Yaptığımız çalışmada solid organ tümörü olan hastalarda sarkopeni görülme oranını göstererek, bu durumun daha fazla tedavi komplikasyonuna, hastanede daha uzun yatış süresine, tedavi maliyetinde artışa, ölüm riskinde artışa neden olduğunu saptadığımız gibi sarkopeninin değerlendirildiği KKI'nin özellikle VKI ile korele olduğunu saptadık ve çocuk hastalarda sarkopeninin VKI ile de takip edilebileceğini düşünmekteyiz.

Hastanemizde takip edilen solid organ tümörü olan 65 hastanın ortalama yaşı 8,2, E/K oranı 1,4 olarak saptandı. Çalışmamız, TPOG 2009-2021 yılları bildirisinde Türkiye'den toplanan veriler ile benzer özellik taşımaktadır. Hastaların ortalanca yaşı TPOG 2009-2021 yılları bildirisinde 6,7 yıl, E/K görülme sıklığı 1,27 bildirilmiştir[18]. Avrupa 2010 yılındaki EURO CARE ve ACCIS verilerine göre hastaların ortalanca yaşı 5,8 yıl, E/K: 1,2 bildirilmiştir[47]. Çalışmamız literatürle benzer özellikler taşımakta olup aradaki bazı farklar çalışmamızın araştırma evreninin sınırlı olmasındandır.

Merkezimizde yaptığımız çalışma bir yıllık takipte en az 2 abdominal görüntülemesi yapılan solid organ tümörlü hastalar değerlendirmeye alınmış olup hastaların %35,4' ü lenfoma, %16,9'u nöroblastom %13,8'i germ hücreli tümör olarak saptandı.

Çocukluk çağı kanserlerinin alt grup dağılımında ülkemiz verileri ile kıyaslandığında TPOG 2021 bildirisine göre lösemiden sonra en sık lenfomalar (%18,8), santral sinir sistemi tümörleri (%15,0) ve nöroblastom (%8,2) görülmektedir[18]. Çalışmamız bir yıllık takipte en az 2 abdominal görüntülemesi yapılan solid organ tümörlü hastalarda yapılmıştır ve intrakraniyal tümörü olan hastalar, rutin abdomen MR çekilmemesi nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. İntrakraniyal tümörü olan bir vakaya, ciddi kaşeksisi olması nedeni ile sarkopeni değerlendirilmesi yapılmış ve vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Bu nedenler ile çalışmamızda lösemi sıklığı ve SSS tümörleri sıklığı değerlendirilememiştir. Bu nedenlerin çalışmamız ile literatür arasındaki farklara neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür tarandığında erişkinlerde sarkopeni üzerine yapılan birçok vardır. Bunlardan bazıları; Van Vledder ve ark. metastatik kolon kanseri olan 194 hastada sarkopeni görülme oranı %19,4, Prado ve ark. meme kanseri ile takipli 55 hastada sarkopeni gelişme oranını %25, Mir ve ark. hepatoselüler kanser ile takipli 40 hastada sarkopeni oranını %27,5, Huillard ve ark. 61 medüller tiroid kanseri hastasında yaptığı çalışmada sarkopeni prevalansını %52,5 olarak göstermiştir[78 - 81].

Literatürde çocuk hastalarda sarkopeni ile ilişkili çalışma yeterince yoktur. Bu durumun en önemli nedeni, sarkopeninin yalnızca yaşlı popülasyonda görüldüğünün düşünülmesidir. İleri sağlık hizmetlerinin gelişmesi ve kolay ulaşılabilmesi ile sarkopeni gibi bazı sorunların yaştan bağımsız oldukları anlaşılmıştır. Veriler tarandığında Rayar ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada 91 akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı hastada sarkopeni prevalansını %62 olarak tesbit etmiştir. Aynı zamanda bu çalışma, sarkopeninin hastanede yatış süresi ile ilişkili olduğunu tanımlamıştır[82]. Ritz ve ark. nöroblastom tanılı 101 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada sarkopeni sıklığını %63, hepatoblastom tanılı 33 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada sarkopeni sıklığını %52 olarak saptamışlardır.[83,84]. Romano ve ark. yumuşak doku malignitesi olan 21 çocuk hastada yaptıkları çalışmada, sarkopeni oranının başlangıçta %57.2 iken 12 ay tedaviden sonra bu oranın %76.2'ye yükseldiğini saptamışlardır[85]. Joffe ve ark. 2020 yılında solid tümör tanılı 57 çocuk hastada yaptığı çalışmada sarkopeni görülme oranını %68 olarak bulmuştur[86]. Bunlara karşılık Ljpma ve ark. yüksek riskli nöroblastom tanılı 29 hastada tedavi öncesi ve sonrası iskelet kasında BT ile yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark gösterilemediğini bildirmiştir[87]. Bu durumu iskelet kası dokusundaki adipoz doku kalınlığı artışı ve bu nedenle iskelet kası kalınlığında değişim olmaması ile açıklamışlardır. Bu

çalışmada kas kütlesi azalışı mevcut olup adipoz doku ile kompanse edildiği için fark yokmuş izlenimi verilmiştir.

Literatüre bakıldığında düşünülenin aksine çocuk kanser hastalarında sarkopeni görülme oranları yetişkinlerden fazladır. Bu durumu büyüme evresinde olan çocukların tedavi sürecinde metabolik olarak daha fazla etkilenmelerine bağlayabiliriz. Yapılan çalışmalarda çocuk hastalarda sarkopeni sıklığı %60-75 arasındadır. Bizim çalışmamızda bu oran %64,6 olup literatür ile uyumludur. Hastalarımızdan %7,7'si ciddi sarkopenik, %53,8'i sarkopenik, %3,1'i muhtemel sarkopenik ve %35,4'ü nonsarkopeniktir.

Çalışmamızda ciddi sarkopenik olan hastaların %80'inde, sarkopenik olan hastaların %45,7'sinde vücut ağırlığında azalma varken muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda azalma olmamıştır. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %82,9'unda ve sarkopenik olmayan hastaların %39,1'inde vücut ağırlığı persentilinde azalma olmuştur. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %74,3'ünde ve sarkopenik olmayan hastaların %47,8'inde boy persentilinde azalma olmuştur. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %82,9'unda ve sarkopenik olmayan hastaların %21,7'sinde VKI'nde azalma olmuştur. Sarkopeninin evresi arttıkça vücut ağırlığında, ağırlık ve boy persentillerinde, VKI'nde kaybın arttığı görülmektedir. Aynı zamanda vücut ağırlık persentilindeki kaybın, vücut ağırlık kaybından fazla olması hastaların kilo kaybı olmasa bile büyümelerinin durduğunu ve hastalarda persentil kaybı olduğunu göstermektedir. Mager ve ark. retrospektif olarak, ileri derece karaciğer hastalığı olan çocuk hastalarda yaptığı çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrası DEXA taramalarında kalıcı sarkopeninin büyüme geriliği ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır[88]. Kanser hastalarının beslenmesi bozulmuş, oral alımları düşmüştür. Bu durum sarkopeninin en önemli nedenlerinden biridir. Hematolojik malignensi ve solid organ tümörü olan 5 - 16 yaş arası çocuklardan oluşan bir kohortta %45'in yetersiz beslendiği bulunmuştur[89]. Solid organ tümürlü çocuklarda tedavi süreci, çoklu organ fonksiyon bozukluğu, invaziv tümörlerden kaynaklanan ağrı ve ayrıca hastanede yatış sırasındaki stres nedeniyle enerji alımı açısından eksiklikler ortaya çıkabilir[90]. Gastrointestinal sistemdeki hücreler kemoterapi nedeniyle zarar görür[91]. Hastalarda bunun sonucunda ishal, bulantı, kusma ve mukozit görülür ve bu da sınırlı bir oral alıma, azalmış enerji alımına ve sıvı kaybına neden olur[92,93]. Mukozit, malign hastalıkların tedavisinde önemli ve doz sınırlayıcı bir toksisitedir[94]. Kemoterapi alan çocuklarda tat algısındaki değişiklikte beslenmede azalmanın nedenleri arasındadır[95].

Çalışmamızda kas kütlesi indeksi ile vücut ağırlığı, vücut ağırlık persentili ve boy arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon; vücut kitle indeksi arasında ise pozitif yönlü orta derecede korelasyon vardır. Yaptığımız çalışmada çocuk hastalarda VKI ile KKI arasında

korelasyon bulunmuş olup hastaların VKI takibi ile daha az maliyetli ve sağlık sistemi daha az meşgul edilerek takip edilebileceğini düşünmekteyiz. Sarkopenik obezite de göz önüne alındığında çocuk hastalarda bu yönde daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Ariate ve ark. 2018 yılındaki çalışmasında, hem kanser hem kemoterapi sarkopeninin nedeni olarak gösterilmiş ancak cinsiyet ilişkili değişiklik görülmemiştir[96]. Ritz ve ark. 2021 yılında yaptığı iki farklı çalışmada, nöroblastom tanılı 101 çocuk hasta ve yüksek riskli hepatoblastom tanılı 33 çocuk hastada, kız cinsiyetinin daha ciddi sarkopeni için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir[83,84]. Zhang ve ark. 2015'teki çalışmasında, erkek hastalarda sarkopeninin daha sık geliştiğini bulmuştur[97]. Çalışmamızda erkek hastaların %63,2 sinde kız hastaların ise %66,7'sinde sarkopeni bulunmaktadır. Sarkopenide cinsiyetler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda; her iki cinsiyette, yaklaşık olarak eşit oranda sarkopeni gelişebileceği tespit edildi. 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. Bu nedenle bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların rutin takipleri sırasında bakılan serum albümin seviyeleri değerlendirildi. Hipoalbüminemi, sarkopenik hastaların %74,4'ünde, sarkopenisi olmayan hastaların %25,6'sında mevcuttu($p:0,042$). Aynı zamanda sarkopenik hastaların tedavi sırasında hipoalbüminemi sayısı ortalaması 6,6 iken sarkopenik olmayanların ortalaması 1,7 idi($p<0,001$). Albuminin, beslenme ile dolaylı olarak sarkopeni gelişimini saptamamıza yardım edebileceğini, aynı zamanda albumin seviyesinin sarkopeni gelişen hastalarda izlem sırasında da önemli olduğunu düşünmekteyiz. Srdic ve ark. akciğer kanseri olan 100 yetişkin hastada yaptıkları çalışmada sarkopenik ve nonsarkopenik hastalar arasında kemoterapi toksisitesi açısından fark saptamadılar ancak düşük albümin konsantrasyonunun, kemoterapi toksisitesi arttırdığını saptadılar[98]. Albuminin, malnutrisyon sebebiyle düşmekte olduğunu çünkü bu hastaların beslenmesi bozulan katabolik evredeki çocuklardan oluştuğunu bilmekteyiz. Yine de malnutrisyonda daha sensitif olan prealbuminin değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarındandı.

Sarkopeni, farklı yaş grubundaki kanser hastalarında tedavi toksisitesi ve düşük yaşam kalitesiyle ilişkilendirilmiştir[99]. Düşük kas hacminin daha yüksek hematolojik, gastrointestinal toksisite ve hastaneye yatış oranlarında artışa neden olduğu saptanmıştır[99]. Suzuki ve ark. ALL'li çocuklarda indüksiyon tedavisinin öncesinde ve sonrasında tüm hastaların kas kaybı yaşadığını ve sarkopenik hastalarda tedavi sırasındaki yan etkilerin daha sık olduğunu göstermişlerdir[100]. Klunichenko ve ark. prostat kanserli 66 yetişkin hastada yaptığı çalışmada sarkopeninin daha fazla hepatotoksisiteye neden olduğunu saptamışlardır[101]. Prado ve ark.

metastatik meme kanseri olan yetişkin 66 kadın hastada yaptıkları çalışmada sarkopeninin toksisite riskini [cilt (el-ayak sendromu), gastrointestinal (ishal ve stomatit)] arttırdığı saptamışlardır. Aynı çalışmada hematoksisite sarkopeni ile ilişkilendirilememiştir[102]. Mager ve ark. retrospektif olarak, ileri derece karaciğer hastalığı olan çocuk hastalarda yaptığı çalışmada sarkopeninin, hastaneye tekrarlayan yatışlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir[88]. Stenholm ve ark. 2008'de, Anandavadivelan ve ark. 2016'da erişkin hastalarda gösterdiği üzere kanser sarkopeninin sebeplerinden birisidir ve kemoterapi toksisitesi için risk faktörüdür[103,104]. Alperto ve ark. kemik ve yumuşak doku sarkomlu 22 çocuk hastada yaptığı çalışmada; ortalama febril nötropenik atak sayısı sarkopenik olmayan hastalarda 3 , hafif sarkopenik hastalarda 2,5 ve orta derecede sarkopenik hastalarda 5'ti ve sarkopenik olmayan, sarkopenik, muhtemel sarkopenik hastalar arasında hastaneye yatış gerektiren nötropenik ateş sayısında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır[85].

Çalışmamızda sarkopenik hastaların %73,8'inde sarkopenik olmayan hastaların %39,1 inde nötropenik ateş vardır (p:0,013). Aynı zamanda sarkopenik olan hastaların nötropenik ateş sayısı ortalama 2,8 iken sarkopenik olmayan hastaların ortalama 1,5' tur (p:0,008). Bu durum sarkopenik hastaların daha sık nötropenik ateş ile hastaneye yattıklarını göstermektedir. Sarkopenik olan hastaların nötropeni sayısı ortalama 11,3 iken sarkopenik olmayan hastaların 6,7'dir. Sarkopenik olan hastaların transfüzyon sayısı ortalama 9,1 iken normal hastaların 3,2 olarak bulunmuştur (sırasıyla p:0,019, p:0,002). Çalışmamızdaki sonuçlara bakıldığında sarkopeni nötropeni sayısını, nötropenik ateş sayısını, transfüzyon sayısını arttırmakta, sarkopenik hastalarda nötropenik ateş daha fazla gözükmemektedir. Bu durum sarkopeninin, hematoksisiteyi ve enfeksiyon riskini artırdığını göstermektedir. Hem sarkopeninin kendisi hemde sarkopeniye bağlı gelişen hematoksisite enfeksiyon riskini artırmaktadır. Aynı zamanda nötropeniye ve nötropenik ateşe bağlı kemoterapi tedavileri gecikmektedir. Hastaların hastanede kalış süresi uzamakta, hasta maliyetleri artmaktadır. Çalışmamızın verilerine göre sarkopenik olan hastaların kemoterapi dışı yatış sayısı ortalama 5,3 iken sarkopenik olmayan hastaların 2,5'tir (p:0,002). Hastanede daha uzun kalan hastalar mental olarak yorulmakta hastanedeki yatış stresi nedeni ile oral alımları bozulmaktadır[90]. Hastanede yatış sayıları ve süresi artan hastaların immobilizasyonu artmaktadır. Yetişkinlerde immobilizasyonun kas kütlelerini ve kas lifi boyutunu azalttığı gösterilmiştir[105]. Sadece on günlük yatak istirahatinden sonra sağlıklı yetişkinlerin alt ekstremitte kuvvetinde ve gücünde önemli bir kayıp olduğu bulunmuştur[106]. Pediatrik kanser hastalarında aktivite azalmasının sarkopeniye katkıda bulunması olasıdır. Sarkopenik hastaların hastanede kalış sayısı ve sürelerinin artması nedeni ile oral alımları azalmakta, immobilizasyonları artmakta ve hali hazırda katabolik süreçteki hastaların sarkopeni riski daha da artmaktadır. Bu durum kısır döngü halinde devam etmektedir. Sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayanlara göre kan transfüzyon sayısı

istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur. Sarkopenik hastalar daha fazla transfüze edildikleri için kan transfüzyon erken ve geç komplikasyon riskine daha fazla maruz kalmaktadırlar. Sarkopeni farkındalığı ve sarkopeniyle mücadele ile sarkopeninin önlenmesi sonrası azalan toksisiteler nedeniyle doz kısıtlamalarına gidilmeyecek, kemoterapi gecikmeleri olmayacak, enfeksiyon riskleri azalacak, hastanede yatış süreleri kısıllacaktır. Böylelikle tedavi yanıtları ve sağ kalım hızları olumlu yönde artacaktır.

Çalışmamızda sarkopenik hastalar ile sarkopenik olmayanlar arasında nefrotoksisite ve hepatotoksisite açısından fark bulunamamıştır. Kawakubo ve ark. yüksek riskli nöroblastom ile takipli 13 hastada yaptığı çalışmada; kas kaybındaki azalmanın, kemoterapi toksisitesini ve hastalığın ilerleme riskini azalttığı gösterilmiştir[107]. Antoun ve ark. böbrek kanseri ile takipli 55 hastadan sarkopenik olanlarda doz bağımlı kemoterapi toksisitesi oranı %44 iken sarkopenik olmayanlarda %13 bulunmuştur[108]. Bu toksisitenin kas yağ dağılımı bozulan vücutta, lipofilik ve hidrofilik ilaçların gereken şekilde dağılamamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda nefrotoksisite ve hepatotoksisite açısından sarkopenik hastalarla sarkopenik olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunamamasının nedeni hasta sayımızın yetersiz olmasıdır. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Ciddi sarkopeni olanların %40'ında, sarkopeni olanların %2,9'unda mortalite gerçekleşmiştir. Muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda mortalite gerçekleşmemiştir. Sarkopenik hastalarda sarkopeni ciddiyeti arttıkça mortalite oranı artmaktadır. Çalışmamızda ciddi sarkopenik hastalarda mortalite oranı sarkopenik hastalara göre 20 kat daha fazladır. Ritz ve ark. nöroblastom'lu 101 çocukta yaptığı çalışmada sarkopenik olarak tanımlanan hastalarda total psoas kası alanının z skorunun düşük olmasının mortaliteyi öngörmede yararlı bir belirteç olabileceğini göstermişlerdir[84]. Bu alanda çalışmalar az olsa da pediatrik yaşta sarkopeni çok sayıda kronik hastalığın , malign patolojilerin mortalite ve morbiditesi ile ilişkilendirilmiştir[12,109]. Çalışmamızda ciddi sarkopenik olanların %20'sinde, sarkopenik olanların %5,7'sinde sarkopenik olmayanların %13'ünde relaps olmuş muhtemel sarkopenik hastalarında relaps görülmemiştir. Hastalarımızın çoğu çalışmaya retrospektif olarak alınmış, kas gücü ve fiziksel performans değerlendirme testi yapılamamıştır. 4 yaş altı hastalarda da test uyumu göz önünde bulundurulduğunda kas gücü ve fiziksel performans testi yapılamamıştır. Bu durum sarkopenin derecelendirildiği hasta sayısını sınırlamaktadır. Bu çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bu nedenle sarkopenide mortalite, kür ve relaps durumunu değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sarkopeninin oluşum mekanizması için çeşitli faktörler ortaya sürülmüştür. Kanser ve kanser tedavisine bağlı olarak artan inflamatuvar yanıt ve metabolizmadaki değişikliklerin, daha fazla

kas kütlesi kaybına yol açtığını gösteren çalışmalar vardır[93]. Kemoterapötik ajanların birçoğu kasta oksidatif strese neden olarak ilerleyici sarkopeniye ve kasta yağ birikiminin artmasına neden olurlar[93]. Kemoterapötik ajanlar sarkopeniyi arttırmakta, sarkopeni arttıkça da kemotoksosite artmaktadır. Yoo ve ark. fiziksel aktivitesi azalan hastalarda kaslardaki mitokondri mekanizmasının etkilendiğini ve ATP üretiminin azalıp miyostatin üretiminin artarak kas katabolizmasının meydana geldiğini göstermişlerdir[110]. Coletti ve ark. sisplatinin kasta NF- κ B ekspresyonunu artırarak kas yıkımını arttırdığını göstermiştir[111]. Silva, Ma ile Zimmers ve ark. potansiyel sarkopeni patofizyolojisini açıklarken, artan STAT 3 aktivitesiyle TNF α gibi sitokinlerin kanda yükselmesi sonucu miyostatin salınımı ile kas yıkımının artmakta olduğunu söylemişlerdir[112 - 114]. Bazı kemoterapi protokollerinde olan steroid, ubikuitin-proteozom ve otofaji-lizozom sistemleri yoluyla kas proteininin bozulmasına neden olur[115]. Kas atrofisinin öncelikli olarak steroidlerin sürekli veya yüksek dozda verilmesi durumunda meydana geldiğini, aralıklı steroid kullanımının ise kas sentezini destekleyebileceğini unutmamak önemlidir[116]. Tüm bu faktörler sarkopenide rol oynayabilir ancak biz çalışmamızda, kanserli çocuklarda sarkopeni görülme sıklığını ve tedavideki seyrini, kanserlerin evrelemesi ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan rutin MR görüntülerinden tanımladık. Kas gücü bakılması için el dinamometresi, fiziksel performans testi için ZKY testi kullandık. Bu da sarkopeni tanısının ek işlemlere ve ek maliyetlere gerek kalmadan kolaylıkla konulabildiği anlamına gelmektedir. Bu şekilde daha zor ve bulunması zor belirteçler yerine non-invaziv yöntemler ile sarkopeniyi saptadık. Ayrıca çalışmamızda KKI ile VKI korele olarak bulduk ve çocuk hastalarda izlemde VKI'nin yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz. Sarkopeninin daha rahat takip edilebileceği bu yöntemler ile erken tanı koyarak mortalite ve morbiditelerin önüne geçilebileceğini düşünüyoruz.

Sarkopeni patofizyolojisinde, fiziksel aktivitenin azalması rol oynadığı için, sarkopeninin tedavi ve önlenmesinde egzersizin önemli bir yeri vardır. Bianco ve ark. 2014 yılında yaptığı çalışmaya göre hematolojik malignitesi olan çocuklarda fiziksel aktivite azalmaktadır[117]. San Juan ve ark. 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[118]. İlerleyen dönemde mevcut hastalarımıza egzersiz desteği ile kas kütlesindeki değişikliği takip eden bir başka çalışma planlanabilir.

Çalışmamızın sonuçları ile çocuklarda sarkopeninin farkındalığının artması, sarkopeninin yaygınlığının saptanması, sarkopeninin daha rahat takip edilebileceği yöntemler ile takibin yapılması ve sarkopeniye karşı gerekli önlemlerin alınarak morbidite ve mortalitenin azaltılmasını amaçladık.

Çalışmamızın birkaç kısıtlaması vardır. Öncelikle hasta sayımız sınırlıdır. Çalışmamız tek merkezli olup solid organ tümörü olan ve bir yıllık izlem içerisinde tanı anında, tedavinin 3., 6.,9-12. aylarında rutin kontrolleri sırasında çekilmiş en az 2 tane abdomen görüntülemeleri olan çocuk hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Bu durum araştırma evrenimizi sınırlandırmaktadır. Bu nedenle cinsiyetle ilişki, yaşla ilişki, malignensi alt tipi ile ilişkili ilerleyen dönemde ortaya çıkabilecek enfeksiyon ve toksisitelerle ilişkilerle ilgili veri elde edilememiştir. Hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle; tümör alt tiplerine göre yapılan kıyaslamalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Araştırma evrenimizin sınırlı olmasından dolayı sarkopenik hastalarda nefrotoksisite, hepatotoksisite net olarak değerlendirilememiştir. Ayrıca tek merkezli yaptığımız bu çalışma tüm dünyadaki tüm kanserli çocukların durumunu yansıtamayabilir. Çalışmamızda 4 yaş ve üzeri olan, prospektif olarak çalışmaya alınan hastalara kas gücü değerlendirmesi yapılmış ve hastaların fiziksel performanslarına bakılmıştır. Buda çalışmamızın diğer kısıtlılıklarından olup sarkopeni derecelendirmesi yapılan hasta sayısını sınırlandırmaktadır. Retrospektif olan çalışmamızda prealbumin bakılmamış, sarkopeni ve malnütrisyon ilişkisi hastaların rutin takipleri sırasında bakılan serum albümin ile değerlendirilmiştir. Bu durumda çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Etik olmaması nedeniyle ve maliyeti arttırmamak amaçlanarak sağlıklı kişilere ek MR çektirilmemiş, kontrol grubu bu nedenle oluşturulamamıştır. Hastalarımız 1 ay ile 17 yaş arasında olup hastaların dönemsel olarak büyüme ve gelişme hızları eşit değildir. Aynı zamanda hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile yaş grupları kendi arasında değerlendirilememiştir. Bu nedenle hastaların tedavi sürecindeki aylar arasında; vücut ağırlık, boy, VKI ve persentilleri istatistiksel olarak kıyaslanamamıştır. Sarkopeni derecelendirmesi yapılabilen hasta sayısının sınırlı olması nedeni ile ciddi sarkopenik, sarkopenik, muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalar arasında relaps ve mortalite istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Çalışmanın güçlü yanları; solid organ tümörlü çocuk hastalarda ek maliyet ve iş yükü oluşturmadan non-invaziv şekilde, tanı anında ve rutin kontrolleri sırasında çekilen MR görüntülemeleri ile kas kütlesi bakılmış, bunun yanı sıra prospektif olarak çalışmaya alınan hastalarda kas gücü ve fiziksel performans bakılmış olmasıdır. Kas ölçümü için el dinamometresi kullanılmış ve fiziksel performans açısından hastalara ZKY testi uygulanmıştır. Çalışmamız, çocuk hastalarda MR ile ölçülen kas miktarı, el kavrama testi ile ölçülen kas gücü, ZKY testi ile bakılan fiziksel performans ve biyokimyasal parametrelerin bir arada bulunduğu, sarkopeninin yaygınlığının saptanması ve klinik izleme etkisinin araştırıldığı literatürdeki tek çalışmadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Solid organ tümörü nedeni ile takip edilen çocuk hastalar sarkopeniden ciddi şekilde etkilenmektedir. Sarkopeni, çocuk hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedenidir.

1. Merkezimizde 2014 ile 2023 arasında izlenen solid organ tümörü olan hastaların %35,4' ü lenfoma, %16,9'u nöroblastom %13,8'i germ hücreli tümör olarak saptandı. SSS tümörü olan hastalar, rutin abdomen MR çekilmemesi nedeni ile çalışmaya dahil edilmemiştir. İntrakraniyal tümörü olan bir vakaya, ciddi kaşeksisi olması nedeni ile sarkopeni değerlendirilmesi yapılmış ve vaka çalışmaya dahil edilmiştir.
2. Hastanemizde takip edilen solid organ tümörü olan 65 hastanın ortalama yaşı 8,2, E/K oranı 1,4 olarak tespit edildi.
3. Çalışmamızda %7,7 hasta ciddi sarkopenik, %53,8 hasta sarkopenik, %3,1 muhtemel sarkopenik ve %35,4 nonsarkopeniktir. Merkezimizde solid organ tümörü olan hastalarda sarkopeni görülme oranı %64,6'dır.
4. Çalışmamızda ciddi sarkopenik olan hastaların %80'inde, sarkopenik olan hastaların %45,7'sinde vücut ağırlığında azalma varken muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalarda azalma olmamıştır. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %82,9'unda ve sarkopenik olmayan hastaların %39,1'inde vücut ağırlığı persentilinde azalma olmuştur. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %74,3'ünde ve sarkopenik olmayan hastaların %47,8'inde boy persentilinde azalma olmuştur. Ciddi sarkopenik olan hastaların %100'ünde, sarkopenik olan hastaların %82,9'unda ve sarkopenik olmayan hastaların %21,7'sinde VKI'nde azalma olmuştur.
5. KKI ile vücut ağırlığı, vücut ağırlık persentili ve boy arasında pozitif yönlü düşük derecede korelasyon, VKI arasında ise pozitif yönlü orta derecede korelasyon tespit edilmiştir.
6. Çalışmamızda erkek hastaların %63,2 sinde kız hastaların ise %66,7'sinde sarkopeni bulunmaktadır. Sarkopenide cinsiyetler arasında fark olmadığı saptanmıştır.
7. Hipoalbuminemi, sarkopenik hastaların %74,4'ünde (n:32) ve sarkopenisi olmayan hastaların %25,6'sında (n:11) mevcuttu (p:0,042).
8. Çalışmamızda sarkopenin nötropeni sayısını, nötropenik ateş sayısını, transfüzyon sayısını, kemoterapi dışı yatış sayısının arttırdığı tespit edilmiştir(sırasıyla p:0,019, p:0,008, p:0,002, p:0,002).
9. Ciddi sarkopeni olanların %40'ında, sarkopeni olanların %2,9'unda mortalite gerçekleşmiştir.

6.2. Öneriler

1. Sarkopeni, solid organ tümörü olan çocuklarda erişkinlerden daha fazla gözükmemektedir. Çocuk hastalarda sarkopeniyi akla getirmek, sarkopeni tanısı koymak ve sarkopeni gelişmemesi için gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.
2. Çocuklukta, malignite tedavisi başlanan hastaların kas kütlelerinin, kas güçlerinin ve fiziksel performanslarının rutin ölçümü gerekliliği vardır.
3. Malignitesi olan hastaların verilerinin kıyası açısından sağlıklı çocukların kas gücü, fiziksel performans ve kas kütlesi miktarına yönelik persentil değerleri ortaya koyulmalıdır.
4. Sarkopeni çocuklarda ciddi şekilde morbidite ve mortalite nedenidir. Bundan dolayı kas kütlesi azalan hastalar olası yan etkilere daha açık olacağı için çocuklarda kas miktarını arttıracak standardize bir sarkopeni tedavisine ihtiyaç vardır.
5. Sarkopeninin hastaların morbidite ve mortaliteleri üzerinde etkilerini göstermek için daha kapsamlı, çok merkezli, prospektif çalışmalar yapılmalıdır.
6. Çocuk hastalarda KKI ve VKI arasındaki ilişkinin daha iyi gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

- [1] T. Cederholm et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical Nutrition* 2017; 36: 49-64.
- [2] A. J. Cruz-Jentoft et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 2019; 48: 16-31.
- [3] A. S. Sousa, R. S. Guerra, I. Fonseca, F. Pichel, S. Ferreira, and T. F. Amaral. Financial impact of sarcopenia on hospitalization costs. *Eur. J. Clin. Nutr* 2016; 70: 1046-1051.
- [4] E. Steliarova-Foucher et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet* 2017; 18: 719-731.
- [5] G. Gatta et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: Results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 35-47.
- [6] S. L. Wang et al. Sarcopenia Adversely Impacts Postoperative Clinical Outcomes Following Gastrectomy in Patients with Gastric Cancer: A Prospective Study. *Ann. Surg. Oncol.* 2016; 23: 556-564.
- [7] F. F. Chen, F. Y. Zhang, X. Y. Zhou, X. Shen, Z. Yu, and C. Le Zhuang. Role of frailty and nutritional status in predicting complications following total gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a prospective study. *Langenbeck's Arch. Surg.* 2016; 401: 813-822.
- [8] C. M. Prado et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 629-635.
- [9] R. G. Ganju, R. Morse, A. Hoover, M. TenNapel, and C. E. Lominska. The impact of sarcopenia on tolerance of radiation and outcome in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Radiother. Oncol.* 2019; 137: 117-124.
- [10] H. Yildirim, A. Yildirim, G. Diniz. Childhood Malign Solid Soft Tissue Sarcomas; Diagnostic, Histopathological and Molecular Approach. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2019; 9: 1-9.
- [11] C. G. Lam, S. C. Howard, E. Bouffet, and K. Pritchard-Jones. Science and health for all children with cancer. *Science* 2019; 363: 1182-1186.
- [12] M. Pineros, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray, and E. Steliarova-Foucher. Scaling Up the Surveillance of Childhood Cancer: A Global Roadmap. *JNCI J. Natl. Cancer Inst* 2021; 113: 9-15.
- [13] V. Saenko, N. Mitsutake. Radiation-related thyroid cancer. *Endocrine Reviews* 2023; 45: 1-29.
- [14] L. B. Chirdan, F. Bode-Thomas, and O. O. Chirdan. Childhood cancers: Challenges and strategies for management in developing countries. *African J. Paediatr. Surg.* 2009; 6: 126-130.
- [15] E. Ward, C. Desantis, ; Anthony Robbins, B. Kohler, and A. Jemal. Childhood and adolescent cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2014; 64: 83-103.
- [16] E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, B. Lacour, and P. Kaatsch. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103:1 457-1467.
- [17] "Türkiye kanser istatistikleri 2018," 2022. [Online]. Available: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/Dokumanlar/Istatistikler/Kanser_Rapor_2018.pdf
- [18] M. T. Kutluk and A. Yeşilipek .Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG & TPHD). *J. Clin. Oncol.* 2021; 39: 15.
- [19] K. Haspolat, M. Söker. Çocukluk çağı lenfomaları ve kemik etkilenmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2009; 37: 75-79.
- [20] R. Küppers, et al. Hodgkin lymphoma. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122: 3439-3447.
- [21] D. Yiallourous, C. Körholz, and E. Saribeyoglu. Hodgkin Lenfoma. *Kinderkrebsinfo* 2010.
- [22] N. Harris, E. Jaffe, H. Stein, P. Banks et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392
- [23] D. Yiallourous et al Non-Hodgkin Lenfoması *Kinderkrebsinfo* 2010.
- [24] Rossenberg Saul A. Validity of the Ann Arbor Staging Classification for the Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer treatment reports* 1977; 61 :1023-1027

- [25] B. Hasbay, F. Kayaselçuk et al. Pediatric Central Nervous System Tumors: Center Experience. *Van Medical Journal* 2020; 27: 421-426.
- [26] K. C. Katchy, S. Alexander, N. M. Al-Nashmi, and A. Al-Ramadan, Epidemiology of primary brain tumors in childhood and adolescence in Kuwait. *Springerplus* 2013 ; 2: 1–9.
- [27] V. Collins, D. Jones et al. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Springerplus* 2015; 3: 775–788.
- [28] K. Collins et al. Pediatric low-grade gliomas. *Cancers* 2020; 12: 1152.
- [29] M. Bornhorst, D. Frappaz, and R. J. Packer Pilocytic astrocytomas. *Clin. Neurol.* 2016; 134: 329–344.
- [30] S. Braunstein, D. Raleigh, R. Bindra, S. Mueller, and D. Haas-Kogan Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. *J. Neurooncol.* 2017; 134: 541–549.
- [31] J. Fangusaro Pediatric high grade glioma: A review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front. Oncol.* 2012; 2: 1-10.
- [32] B. Rood, T. MacDonald et al. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. *Seminars in Oncology* 2004; 31: 666-675.
- [33] D. N. Louis et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007; 114: 97–109.
- [34] E. V. Dressler, T. A. Dolecek, M. Liu, and J. L. Villano. Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma. *J. Neurooncol.* 2017; 132: 497–506.
- [35] L. Vezina et al. Infratentorial brain tumors of childhood. *Neuroimaging Clin. North Am.* 1994; 4: 423-436.
- [36] N. A. Vitanza and S. Partap Pediatric ependymoma. *J. Child Neurol.* 2016; 1354–1366.
- [37] Q. T. Ostrom et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro. Oncol.* 2015; 17: 1-62.
- [38] G. YURDAKAN et al Koroid Pleksus Karsinomu: Santral Sinir Sistemi Papiller Tümörlerinde Ayırıcı Tanı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine* 2008; 25: 67-71.
- [39] C. C. Swift, M. J. Eklund, J. M. Kraveka, and A. L. Alazraki Updates in diagnosis, management, and treatment of neuroblastoma *Radiographics* 2018; 38: 566–580.
- [40] A. G. Knudson et al Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Journal of Human Genetics* 1972; 24: 514–532.
- [41] J. Maris et al. Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12–13. *Cancer Research* 2002; 62: 6651-6658
- [42] B. Kushner et al. Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer* 1986; 57: 1887-1893
- [43] C. Lanza, V. Galeazzi, N. Carboni et al. Neuroblastoma image-defined risk factors in adrenal neuroblastoma: role of radiologist. *Gland Surgery* 2019; 8: 168-177.
- [44] A. M. Davidoff Wilms Tumor *Adv. Pediatr.* 2021; 59: 247–267.
- [45] P. Ritter-Sovinz et al. Retinoblastom: Klinische Symptome, Diagnostik und Management. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2017; 165: 764–771.
- [46] L. Günay Ekstragonadal germ hücreli tümörler. *Üroonkolojibulteni* 2013; 12: 173-178.
- [47] P. Kaatsch Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010; 36: 277-285.
- [48] H. Chen et al. The Genetic Changes of Hepatoblastoma. *Front. Oncol.* 2021; 11: 1-9.
- [49] R. L. Meyers, J. R. Rowland et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 53: 1016–1022.
- [50] E. Simpson et al. Understanding osteosarcomas. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 2018; 31: 15-19.
- [51] B. Eaton, R. Schwarz et al. Osteosarcoma. *Pediatric blood cancer* 2020; 68: 1-7.

- [52] A. Hayes et al. Rhabdomyosarcoma in Children. *Current Opin. Pediatr.* 2009; 21: 373-378.
- [53] I.H. Rosenberg Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The J. Nutr.* 1997; 27: 337-339.
- [54] G. Dişçigil et al Yaşlılıkta sarkopeni. *The Journal of Turkish Family Physician* 2017; 8: 49-54.
- [55] A. Cruz-Jentoft et al. Sarcopenia. *Lancet* 2019; 393: 2636-2646.
- [56] Jeremy D. Walston Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24: 623–627
- [57] S. Savaş Sarkopeniden korunma. *Ege Tıp Dergisi* 2015; 54: 46–50.
- [58] B. Biferali Fibro–Adipogenic Progenitors Cross-Talk in Skeletal Muscle: The Social Network," *Front. Physiol.* 2019; 10: 1-10.
- [59] E. Zinna et al Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases *Current Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003; 6: 87-93
- [60] E. Papa et al Resistance training for activity limitations in older adults with skeletal muscle function deficits: a systematic review *Clinical Interv. aging.* 2017; 12:955-961
- [61] J. Bauer et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *JAMDA* 2013;14: 542-559
- [62] C. K. McDonald et al. Lean body mass change over 6 years is associated with dietary leucine intake in an older Danish population, *British J. Nutr.* 2016; 115: 1556-1562.
- [63] T. Brisbois et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot. *Annals of Oncology* 2011; 22: 2086-2093.
- [64] A. A. Gingras 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. *J. Physiol.* 2007; 579: 269–284.
- [65] M. Yasuda et al. Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes. *BBA.* 2014; 1842: 1097-1108.
- [66] F. Pamoukdjian et al. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clinical Nutrition* 2017; 37: 1101-1113.
- [67] O. Vergara-Fernandez et al. Sarcopenia in patients with colorectal cancer: A comprehensive review *World J Clin Cases* 2020; 8: 1188–1202.
- [68] M. Davis et al. Sarcopenia associated with chemotherapy and targeted agents for cancer therapy. *Ann Palliat Med* 2019; 8: 86-101.
- [69] M. Anjanappa et al Sarcopenia in cancer: Risking more than muscle loss. *Technical Innovations&PatientSupportinRadiation Oncology* 2020; 16: 50-57.
- [70] J. Richards et al. Impact of early incorporation of nutrition interventions as a component of cancer therapy in adults: A review. *Nutrients* 2020; 12: 3403.
- [71] A. J. Cruz-Jentoft et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and Ageing* 2010; 39: 412–423.
- [72] E. Williams et al. Investigation of the timed 'up & go' test in children. *Developmental Med. Child Neurol.* 2005; 47: 518–524.
- [73] "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)Version 5.0 Published: November 27, 2017U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES."
- [74] W. Van Biesen et al. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006; 1: 1314-1319.
- [75] K. England et al. Age-and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2009; 49: 71-77.
- [76] P. Schober et al Correlation coefficients: appropriate use and interpretation. *Anesthesia & Analgesia* 2018; 126: 1763-1768.

- [77] "Browse the Tables and Figures - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015 [Internet]. [cited 2022 Jan 24]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=28&pageSEL=sect_28_table.02."
- [78] M. Van Vledder et al. Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2012; 99: 550–557.
- [79] C. Prado et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 2920–2926.
- [80] O. Mir et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. *PloS One* 2012; 7: 1-7.
- [81] O. Huillard et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. *British Journal of Cancer* 2013; 108: 1034–1041.
- [82] M. Rayar et al. Sarcopenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2013; 35: 98-102.
- [83] A. Ritz et al. Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma. *Pediatric Blood Cancer* 2021; 68: 1-8.
- [84] A. Ritz et al. Total Psoas Muscle Area as a Marker for Sarcopenia Is Related to Outcome in Children With Neuroblastoma. *Front. Surg.* 2021; 8: 1-10.
- [85] A. Roman et al. Clinical impact of nutritional status and sarcopenia in pediatric patients with bone and soft tissue sarcomas: a pilot retrospective study *Nutrients* 2022; 14: 383
- [86] L. Joffe et al. Skeletal muscle and adipose tissue changes in the first phase of treatment of pediatric solid tumors. *Cancer Med.* 2021; 10: 15–22.
- [87] I. Ijpma et al. Body composition of patients with neuroblastoma using computed tomography. *Pediatric Blood Cancer* 2021; 68: 1-7.
- [88] D. R. Mager et al. Persistence of Sarcopenia After Pediatric Liver Transplantation Is Associated With Poorer Growth and Recurrent Hospital Admissions. *J. Parenter. Enter. Nutr.* 2019; 43: 271–280.
- [89] A. Murphy, M. White et al. Body composition of children with cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 92: 55-60.
- [90] A. Ritz, E. Lurz et al. Sarcopenia in children with solid organ tumors: an instrumental era. *Cells* 2022; 11: 1278.
- [91] M. Sultani, A. Stringer et al. Anti-inflammatory cytokines: important immunoregulatory factors contributing to chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. *Chemotherapy Research and Practice* 2012; 2012: 1-11
- [92] P. C. Tah, S. Nik Shanita et al. Nutritional status among pediatric cancer patients: A comparison between hematological malignancies and solid tumors. *J. Spec. Pediatr. Nurs.* 2012; 17: 301–311.
- [93] J. A. Ligibel, K. H. Schmitz, and N. A. Berger Sarcopenia in aging, obesity, and cancer. *Transl. Cancer Res.* 2020; 9: 5760–5771.
- [94] M. Duncan and G. Grant Review article: Oral and intestinal mucositis - Causes and possible treatments. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003;18: 853–874.
- [95] L. Delbecque-Boussard et al. Nutritional status of children with acute lymphoblastic leukemia: a longitudinal study. *The Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 65: 95-100.
- [96] H. Arrieta, G. Hervás 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: 229–239.
- [97] G. Zhang et al. Incidence and risk factor analysis for sarcopenia in patients with cancer. *Oncol. Lett.* 2016; 11: 1230–1234.

- [98] D. Srdic, S. Plestina, A. Sverko-Peternac, N. Nikolac, A. M. Simundic, and M. Samarzija Cancer cachexia, sarcopenia and biochemical markers in patients with advanced non-small cell lung cancer-chemotherapy toxicity and prognostic value. *Support. Care Cancer* 2016; 24: 4495–4502.
- [99] S. Shachar, A. Deal, M. Weinberg et al. Body composition as a predictor of toxicity in patients receiving anthracycline and taxane-based chemotherapy for early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 3537–3543.
- [100] D. Suzuki, R. Kobayashi, H. Sano, D. Hori, and K. Kobayashi Sarcopenia after induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: its clinical significance. *Int. J. Hematol.* 2018; 107: 486–489.
- [101] A. Klunichenko, A. Seryakov et al Sarcopenia as a Prognostic Factor of Hepatotoxicity and Lower Survival Rate in Chemotherapy of Pancreatic Cancer. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30: 49-54.
- [102] C. Prado, V. Baracos, L. McCargar et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2920–2926.
- [103] S. Stenholm, T. Harris et al. Sarcopenic obesity-definition, etiology and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 693–700.
- [104] P. Anandavadivelan, T. Brismar, M. Nilsson et al. Sarcopenic obesity: a probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clinical Nutrition* 2016; 35: 724-730.
- [105] R. Topp, M. Ditmyer, K. King et al. The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care* 2002; 13: 263–276.
- [106] P. Kortebein et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *The Journals of Gerontology* 2008; 63: 1076–1081.
- [107] N. Kawakubo, Y. Kinoshita et al. The influence of sarcopenia on high-risk neuroblastoma. *Journal of Surgical Research* 2019; 236: 101-105.
- [108] S. Antoun, V. Baracos et al. Low body mass index and sarcopenia associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Annals of Oncology* 2010; 21:1594-1598.
- [109] S. Kim et al. Nutritional aspect of pediatric inflammatory bowel disease: its clinical importance. *Korean J Pediatr.* 2015; 58: 363–368.
- [110] S. Dalle, L. Rossmeislova et al. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front. Physiol.* 2017; 8: 1-17.
- [111] Dario C. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. *Eur J Transl Myol.* 2018; 28: 7587.
- [112] K. Augusto et al. Inhibition of Stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia. *The Journal of Biological Chemistry* 2015; 290: 11177–11187.
- [113] J. F. Ma, B. J. Sanchez et al. 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: 622–637.
- [114] T. Zimmers, M. Fishel et al. STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia. *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2016; 54: 11-19.
- [115] T. P. Braun et al. The regulation of muscle mass by endogenous glucocorticoids *Front. Physiol.* 2015; 6: 1-12.
- [116] M. Quattrocchi, D. Barefield et al. Intermittent glucocorticoid steroid dosing enhances muscle repair without eliciting muscle atrophy. *The J. Clin. Investig.* 2017; 127: 2418-2432.
- [117] A. Bianco 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. *Cancer Med.* 2014; 3: 385–389.
- [118] A. F. San Juan et al. Functional capacity of children with leukemia. *Int J Sports Med* 2008; 29: 163-167.