

## AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ TANILI ÇOCUKLARDA FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZ UYGULAMALARININ TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ YAN ETKİLER ÜZERİNE ETKİLERİ: DERLEME

Miray HASPOLAT<sup>1</sup>, İlke KESER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-9002-0253 ORCID: 0000-0001-6999-4056

### ÖZ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) çocukluk çağında en sık görülen kanser türüdür. Günümüzde tanı ve tedavisindeki gelişmeler sayesinde sağ kalım oranı önemli ölçüde artmıştır, ancak kısa ve uzun dönemde tedavi ile ilişkili yan etkiler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Fiziksel aktivite ve egzersiz uygulamaları bu yan etkilerin giderilmesinde yararlı olmaktadır. Bu derlemede ALL tanılı çocuklarda fiziksel aktivite ve egzersizin rolü ve özellikleri incelenmiştir. Araştırmalar fiziksel aktivite uygulamalarında adım sayısının veya çocukların keyif aldıkları aktivitelerin artırılmasının yararlı olduğunu ortaya koymuştur. Egzersiz programlarının içeriği ise hastanın ihtiyacı veya hedeflenen kazanıma göre oluşturulmuştur. Genellikle aerobik, kuvvetlendirme, germe, pliometrik ve oyun temelli egzersizlerden yararlanılmıştır. Bulgular fiziksel aktivite ve egzersizin yorgunluk, uyku kalitesi, kardiyorespiratuar uygunluk, kas kuvveti, eklem hareket açıklığı, fonksiyonel mobilite, kemik sağlığı ve vücut ağırlığı üzerine yararlı etkileri olduğunu göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Egzersiz tedavisi, Lösemi, Kemoterapi

## EFFECTS OF PHYSICAL ACTIVITY AND EXERCISE INTERVENTIONS ON TREATMENT-RELATED SIDE EFFECTS IN CHILDREN DIAGNOSED WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: REVIEW

### ABSTRACT

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common type of cancer in childhood. Today, thanks to advancements in diagnosis and treatment, the survival rate has significantly improved. However, treatment-related side effects negatively affect the quality of life in both the short and long term. Physical activity and exercise interventions are useful in eliminating these side effects. In this review, the role and characteristics of physical activity and exercise in children diagnosed with ALL, were examined. Studies have revealed that it is beneficial to increase the number of steps or the activity that children enjoy in physical activity interventions. The content of exercise programs is created according to the patient's needs or targeted achievement. Generally, aerobic, strengthening, stretching, plyometric and game-based exercises were used. Findings demonstrate that physical activity and exercise have beneficial effects on fatigue, sleep quality, cardiorespiratory fitness, muscle strength, joint range of motion, functional mobility, bone health and body weight.

**Keywords:** Exercise therapy, Leukemia, Chemotherapy

### İletişim/Correspondence

Miray HASPOLAT

Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

E-posta: miraybalaman@gazi.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 26.05.2024

Kabul tarihi/Accepted: 30.06.2024

DOI: 10.52881/gsbdergi.1490198

## GİRİŞ

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinde, periferik kanda ve diğer organlarda olgunlaşmamış lenfoid hücrelerin çoğalması ile karakterize hematolojik bir hastalıktır (1) ve en yaygın görülen çocukluk çağı kanseridir (2). Tanı ve tedavideki gelişmelere bağlı olarak çocuklarda iyileşme ve sağkalım oranları son zamanlarda önemli ölçüde artmış, 5 yıllık sağ kalım oranı %90.4 olarak bildirilmiştir (3).

Hastalığın medikal tedavisi genel olarak remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame aşamalarından oluşmaktadır. Tedavi planında santral sinir sistemi (SSS) profilaksisi ve/veya tedavisi de yer almakla birlikte, tedavi planı hedefe yönelik ajanlar ve hematopoietik kök hücre naklini de içerebilmektedir (1).

*Remisyon indüksiyonu*, kemik iliğinden mümkün olduğu kadar fazla lösemik hücreyi temizleyerek, tümör yükünü azaltmayı amaçlar. İndüksiyon tedavisi tipik olarak vinkristin, kortikosteroidler ve antrasiklinlerle birlikte veya antrasiklinler olmadan L-asparaginaz/pegaspargaz ilaç kombinasyonunu içermektedir.

*Konsolidasyon* tedavisinin amacı, indüksiyon tedavisinden sonra potansiyel olarak kalan lösemik hücreleri ortadan kaldırmak ve böylece kalan hastalığı yok etmektir. Konsolidasyon tedavisinin süresi ve ilaç kombinasyonu farklılıklar göstermekle birlikte sıklıkla yüksek doz metotreksat, sitarabin, 6-merkaptopurin (6-MP), siklofosfamid, tioguanin, vinkristin, kortikosteroidler ve L-asparaginaz/pegaspargaz kullanılmaktadır. *İdame tedavisi* ise, remisyon indüksiyonu ve konsolidasyon tedavisinden sonra hastalık nüksünü önlemeyi hedefler. İdame tedavisi, çoğunlukla 2-3 yıl boyunca günlük 6-MP ve haftalık metotreksat (periyodik

vinkristin ve kortikosteroid eklemeleri ile) uygulamalarını içerir. SSS profilaksisi ve/veya tedavisi, kan-beyin bariyeri nedeniyle sistemik kemoterapi ile kolayca erişilemeyen bölgelerdeki lösemik hücreleri temizleyerek, SSS hastalığını veya nüksetmeyi önlemeyi amaçlar. SSS'ye yönelik tedavi, intratekal tedavi, kraniyal radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapiyi içerebilir (4,5). Hematopoetik kök hücre nakli ise diğer tedavi yöntemlerine yanıtız hastalarda tercih edilmektedir (6).

Çocuk hastalar, kanser tedavileri sırasında veya tedaviden sonra sağkalım döneminde tedavi ilişkili pek çok yan etki deneyimleyebilmektedir.

ALL çocuklardaki semptomların prevalansını inceleyen bir sistematik derlemede, en sık görülen semptomun yorgunluk olduğu rapor edilmiştir (7). Kemoterapi almakta olan çocuklarda kemoterapi döngüsünün başlamasından sonraki ilk birkaç günde daha fazla yorgunluk sorunu yaşandığı, ayrıca kortikosteroid kullanımı ve hemoglobin değerinin de yorgunlukla ilişkili olduğu bildirilmiştir (8).

Glukokortikoidler tedavi süresine ve doza bağlı olarak birçok probleme neden olabilmektedir. Glukokortikoidlerle tedavi edilen çocuklarda vücut ağırlığı artışı, yağ dağılımında değişme, hipertansiyon, hiperglisemi, dislipidemi ve insülin direncinde değişiklik gibi metabolik yan etkiler görülebilmektedir (9-12). Glukokortikoidler kemik sağlığını olumsuz yönde etkileyerek, büyüme defisitleri, kemik mineral dansitesinde azalma, kırık ve osteonekroza neden olabilmektedir (13,14). Steroid ilişkili miyopati, görülen diğer komplikasyonlar arasında yer almaktadır (15). Ağrısız veya hafif ağrılı olan ve yavaş ilerleyen, proksimal kasları, özellikle pelvik kuşak kaslarını ve daha nadiren distal kasları etkileyen kas zayıflığı ile

karakterizedir (16). Ek olarak, glukokortikoid tedavisi çocuklarda kognitif, emosyonel ve davranışsal bozukluklara neden olabilmektedir (17-19).

Vinkristin duyu, motor ve otonom sinirleri etkileyen periferik nöropatiye yol açabilmektedir. Bu komplikasyonun sıklığı yaş, ilacın dozu ve süresi, beslenme durumu, karaciğer fonksiyonu, önceki periferik sinir anormallikleri, metotreksat ve L-asparginaz gibi diğer ilaçların eş zamanlı kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Periferik nöropatinin klinik semptomları, el ve ayak parmaklarında parestezi ve uyuşma, derin tendon reflekslerinde azalma veya ortadan kaybolma, distal kaslarda kuvvet kaybı, ataksi, yürüyüş anormallikleri, düşük el ve/veya ayak ve kraniyal sinirlerde nöropatidir. Otonom sinirler etkilendiğinde konstipasyon, üriner retansiyon görülebilmektedir (20-22).

Antrasiklin kullanımının asemptomatik elektrokardiyografik anormallikler, hafif hipotansiyon, aritmi, miyokardit, perikardit, akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatinin dahil olduğu kardiyak problemlere yol açabildiği bildirilmiştir (23). Ayrıca çocukluk çağındaki ALL'den sağ kalan bireylerde uzun dönemde sol ventrikül fonksiyonunda ve egzersiz kapasitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (24, 25).

Fiziksel egzersiz uygulamaları bu bozuklukların yönetilmesinde önemli bir tedavi aracıdır. Bu derlemenin amacı, ALL tanılı çocuklarda fiziksel aktivite ve egzersizin farklı etkilerini inceleyen çalışmaların özetlenmesi ve bu tanı ile takip edilen çocuk hastalarla ilgilenen sağlık profesyonellerine egzersiz programı oluştururken rehberlik etmektir.

## YÖNTEM

### Tarama Stratejisi

Literatür taramasında Web of Science, PubMed ve Google Scholar veri tabanları kullanılarak Ocak 2024 ve öncesinde yayınlanan makaleler incelendi. Arama formülü "Acute Lymphoblastic Leukemia" AND "children" AND "exercise" OR "Physical activity" olarak belirlendi.

### Çalışma Seçimi

#### Dahil Edilme Kriterleri

Aşağıdaki prensiplere uyan araştırmalar dahil edildi:

- Çalışma dizaynı: Prospektif kohort, kontrollü ve randomize kontrollü klinik araştırmalar
- Popülasyon: Akut lenfoblastik lösemi tanısı almış çocuklar (<18 yaş)
- Müdahale: Fiziksel egzersiz veya fiziksel aktivite
- Sonuç ölçümleri: Kanser ilişkili yorgunluk, uyku kalitesi, kardiyorespiratuar uygunluk, kas kuvveti, eklem hareket açıklığı, fonksiyonel mobilite, kemik sağlığı ve vücut ağırlığı

#### Dışlama Kriterleri

Özetler, konferans bildirimleri, hayvan deneyleri, vaka raporları, derlemeler dahil edilmedi.

## BULGULAR

Belirtilen tarama stratejisi ile dahil edilme kriterlerine uyan 21 makale derlemeye dahil edildi. Bu makaleler ilgili başlıklar altında ve Tablo1'de detaylı olarak incelenmektedir.

**Tablo 1. Akut Lenfoblastik Lösemili Çocuklarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Uygulamalarının Etkinliği**

| Yazarlar (Yıl)                   | Çalışma Dizaynı | Müdahale  | Sonuç Ölçümleri   | Sonuç                 |
|----------------------------------|-----------------|---|---|-----------------------|
| Yeh ve ark. (2011)               | KKÇ             | Aerobik egzersiz<br>30 dakika/seans<br>KHR'nin %40-60'ı<br>Haftada 3 kez<br>6 hafta   | Yorgunluk   | ↑                     |
| Hooke ve ark. (2016)             | PKÇ             | Fiziksel aktivite<br>Haftalık adım hedefi<br>2 hafta  | Yorgunluk<br>Fiziksel aktivite  | —<br>—                |
| El Baky ve ark. (2017)           | RKÇ             | Aerobik egzersiz<br>VO <sub>2</sub> maks'ın % 70- 85'i<br>20 - 40 dk/seans<br>Haftada 3 kez<br>16 hafta   | Yorgunluk<br>Fiziksel uygunluk  | ↑<br>↑                |
| Masoud ve ark. (2023)            | RKÇ             | Oyun temelli egzersiz<br>KHmaks'ın % 50-70'i<br>60 dk/seans<br>Haftada 2 kez<br>3 hafta   | Yorgunluk<br>Fonksiyonel kapasite<br>Fiziksel aktivite  | ↑<br>↑<br>↑           |
| Tanrıverdi ve ark. (2022)        | RKÇ             | Sanal gerçeklik tabanlı egzersiz<br>45 dk/seans<br>Haftada 2 gün<br>2 hafta   | Uyku kalitesi   | ↑                     |
| Moyer-Mileur ve ark. (2009)      | RKÇ             | Egzersiz programı<br>Orta-yüksek şiddette<br>Haftada en az 3 kez<br>15 - 20 dk/seans<br>12 ay   | Kardiyovasküler uygunluk<br>Kas kuvveti<br>Esneklik<br>Fiziksel aktivite<br>Vücut kompozisyonu              | ↑<br>—<br>—<br>↑<br>— |
| San Juan ve ark. (2007)          | PKÇ             | Kuvvetlendirme egzersizleri<br>(11 egzersiz, 8-15 tekrar)<br>Aerobik egzersiz<br>(KHmaks'ın 50-%70'i)<br>90-120 dk/seans<br>Haftada 3 kez<br>16 hafta           | Aerobik uygunluk<br>Kas kuvveti<br>Fonksiyonel mobilite<br>DF EHA<br>Yaşam kalitesi                         | ↑<br>↑<br>↑<br>—<br>— |
| Manchola-González ve ark. (2020) | RKÇ             | Aerobik egzersiz<br>(KHmaks'ın %50-80'i,15-30+<br>dk/seans)<br>Kuvvetlendirme egzersizi<br>(2-4 set, 8-12 tekrar)<br>Germe egzersizi<br>Haftada 3 kez, 16 hafta | Kardiyorespiratuar uygunluk<br>El kavrama kuvveti<br>Esneklik<br>Fiziksel fonksiyonlar<br>Fiziksel aktivite | ↑<br>—<br>—<br>↑<br>— |

|                            |     |  |  |                            |
|----------------------------|-----|--|--|----------------------------|
| Marchese ve ark.<br>(2004) | RKÇ | Aerobik egzersiz<br>(Haftada 7 kez)<br>Kuvvetlendirme egzersizleri<br>(Haftada 3 kez, 10 tekrar, 3 set)<br>Gastrosoleus germe<br>(Haftada 5 kez)<br>4 ay boyunca   | DF EHA<br>Diz ekstansör kas kuvveti<br>Ayak bileği dorsifleksör kas kuvveti<br>Fonksiyonel mobilite<br>Egzersiz kapasitesi<br>Yaşam kalitesi | ↑<br>↑<br>—<br>—<br>—<br>— |
| Takken ve ark.<br>(2009)   | PKÇ | Aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri<br>45 dk/seans<br>Haftada 2 kez<br>12 hafta   | Kas kuvveti<br>El kavrama kuvveti<br>Fonksiyonel mobilite<br>Yorgunluk   | —<br>—<br>—<br>—           |
| Perondi ve ark.<br>(2012)  | PKÇ | Aerobik egzersiz<br>(VO <sub>2</sub> pik'in 70%'i)<br>Kuvvetlendirme egzersizleri<br>(5 egzersiz, yüksek şiddetli, 4 set, 6-10 tekrar)<br>Germe egzersizleri<br>60 dk/seans<br>Haftada 2 kez<br>12 hafta | Kas kuvveti<br>Yaşam kalitesi  | ↑<br>↑                     |
| Wright ve ark.<br>(2013)   | PKÇ | Fiziksel aktivite<br>Orta-yüksek şiddetli<br>En az 60 dk<br>7 ay   | DF EHA<br>Aerobik endurans<br>Kaba motor fonksiyon<br>Fonksiyonel mobilite<br>Fiziksel aktivite<br>Yaşam kalitesi                            | ↑<br>↑<br>↑<br>↑<br>↑<br>— |
| Tanır ve ark.<br>(2013)    | RKÇ | Aerobik egzersiz<br>(Haftada 3 kez, 30 dk/seans)<br>Kuvvetlendirme egzersizleri<br>(Haftada 3 kez, günde 3 defa)<br>Aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri<br>(haftada 5 kez, günde 3 defa)<br>3 ay   | Kas kuvveti<br>EHA<br>Aerobik kapasite<br>Fonksiyonel mobilite<br>Yaşam kalitesi   | ↑<br>↑<br>↑<br>↑<br>—      |
| Tanner ve ark.<br>(2019)   | KKÇ | Aerobik Egzersiz<br>Kuvvetlendirme<br>Motor Beceri Eğitimi<br>Denge Eğitimi<br>(Egzersizlerin özellikleri bozukluğun şiddetine göre belirlenmiştir)  | Motor yeterlilik<br>DF EHA<br>Fiziksel aktivite  | ↑<br>↑<br>↑                |
| Hartman ve ark.<br>(2009)  | RKÇ | Fonksiyonel egzersizler<br>(günde 1 kez)<br>Germe ve sıçrama egzersizleri<br>(günde 2 kez)<br>2 yıl  | Vücut kompozisyonu<br>KMD<br>Motor performans<br>DF EHA  | ↑<br>—<br>—<br>—           |
| Waked ve ark.<br>(2018)    | RKÇ | Aerobik, kuvvetlendirme ve Germe egzersizleri<br>Hafif-orta şiddette   | KMD<br>Kemik biyobelirteçleri<br>Vücut kompozisyonu  | ↑<br>↑<br>↑                |

|                            |     |  |  |                            |
|----------------------------|-----|--|--|----------------------------|
|                            |     | 30-45 dk/seans<br>İlk 6 ay haftada 2 kez, sonraki 6 ay<br>haftada 1 kez)<br>1 yıl  |  |                            |
| Cox ve ark.<br>(2018)      | RKÇ | Aerobik egzersiz<br>Kuvvetlendirme egzersizleri<br>Germe egzersizleri<br>Motor beceri eğitimi<br>30 dk/seans<br>Haftada 5 kez<br>2,5 yıl | KMD<br>Kas kuvveti<br>EHA<br>Endurans<br>Motor beceriler<br>Yaşam kalitesi                             | —<br>—<br>—<br>—<br>—<br>— |
| Lambert ve ark.<br>(2021)  | PKÇ | Kuvvetlendirme ve pliometrik<br>egzersizler<br>2-3 set 35-45 dk/seans<br>16 hafta  | Kas fonksiyonu<br>Kardiyopulmoner fonksiyon<br>Kemik sağlığı   | ↑<br>↑<br>↑                |
| Elnaggar ve ark.<br>(2021) | RKÇ | Akua-pliometrik egzersizler<br>45 dakika/seans<br>Haftada 3 kez<br>12 hafta  | KMD<br>Fonksiyonel kapasite<br>Yaşam kalitesi  | ↑<br>↑<br>↑                |
| Huang ve ark.<br>(2014)    | RKÇ | Fiziksel aktivite<br>60 dk orta-yüksek şiddetli fiziksel<br>aktivite ve günlük 15.000 adım<br>4 ay                                       | Vücut ağırlığı<br>Fiziksel aktivite<br>Kardiyo-metabolik<br>değerlendirmeler<br>Psikolojik davranışlar | ↑<br>↑<br>—<br>↑           |
| Zhang ve ark.<br>(2019)    | PKÇ | Fiziksel aktivite<br>Aktivite süresi $\geq 60$ dakika/gün<br>Kemik kuvvetlendirme aktiviteleri<br>haftada $\geq 3$ gün<br>12 hafta       | Fiziksel aktivite<br>Antropometrik ölçümler  | —<br>—                     |

DF: Dorsi-fleksiyon; EHA: Eklem hareket açıklığı; KHmaks: Maksimum kalp hızı; KHR: Kalp hızı rezervi; KKÇ: Kontrollü klinik çalışma; KMD: Kemik mineral dansitesi; PKÇ: Prospektif kohort çalışma; RKÇ: Randomize kontrollü çalışma; VO<sub>2</sub>maks: Maksimum oksijen tüketimi; VO<sub>2</sub>pik: Pik oksijen tüketimi; ↑: Anlamli gelişme/iyileşme var ; —: Anlamli değişiklik yok

### Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Kanser İlişkili Yorgunluk ve Uyku Kalitesi Üzerine Etkileri

Yeh ve ark. (26) idame kemoterapi alan ALL tanılı çocuklarda ev temelli aerobik egzersiz programının yorgunluk üzerindeki etkisini incelemiştir. Ev tabanlı aerobik egzersiz, 6 hafta, haftada 3 gün, 30 dakika/seans boyunca uygulanmıştır. Egzersizler kalp hızı rezervinin %40-60'ında yükleme oluşturacak şekilde planlanmıştır. Hastalardan egzersizleri içeren videoyu takip ederek uygulamaları istenmiştir. Araştırmacılar genel, uyku/dinlenme ve kognitif yorgunluk

olmak üzere yorgunluğu 3 alt ölçek ile değerlendiren Çok Boyutlu Yorgunluk Skalası'nı kullanmıştır. Egzersiz yapan çocukların 1 aylık takip ölçümünde genel yorgunluklarında anlamlı azalma olduğu bildirilmiştir (26).

İdame kemoterapi almakta olan çocuklarla yürütülen bir araştırmada, ev programı olarak fiziksel aktivite müdahalesi gerçekleştirilmiştir. Araştırma kapsamında çocuklar için haftalık adım hedefi belirlenmiş ve 2 hafta boyunca FitBit® giydirilerek kayıt alınmıştır. Araştırmacılar çocukların yorgunluk seviyesinin kortikosteroid tedavisine rağmen korunduğunu ve fiziksel olarak daha aktif

olan çocukların daha az yorgunluk bildirdiğini rapor etmiştir (27).

El Baky ve ark. (28) ev programına ek olarak uygulanan süpervize aerobik egzersizin etkinliğini incelemiştir. Çocuklarda 16 hafta boyunca, haftada 3 gün, 20-40 dakika/seans, maksimal oksijen tüketiminin % 70-85 'inde gerçekleştirilen aerobik egzersizin yorgunluk ve fiziksel uygunluk üzerinde olumlu etkiler sağladığını göstermiştir (28).

Oyun temelli egzersizin etkinliğini inceleyen bir araştırmada, Masoud ve ark. (29), kemoterapi almakta olan çocuklara Wii aracılığı ile 3 hafta, haftada 2 gün, 60 dakika/seans orta şiddetli oyun temelli egzersiz programı uygulamıştır. Çalışmada egzersiz ile yorgunlukta anlamlı azalma ve fonksiyonel kapasitede anlamlı gelişme olduğu sonucuna ulaşılmıştır (29).

Tanrıverdi ve ark. (30), 12 hafta, haftada 2 gün, 45 dakika/seans, sanal gerçeklik tabanlı egzersiz uygulamasının, uyku kalitesi üzerine etkisini incelemiştir. Çalışmada, Nintendo Wii Fit Plus® kullanılarak farklı vücut bölümlerini çalıştıran aerobik egzersizler uygulanmıştır ve çalışma sonucunda uyku kalitesinde iyileşme olduğu rapor edilmiştir (30).

### **Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Kardiyorespiratuar Uygunluk Üzerine Etkileri**

Moyer-Mileur ve ark. (31), idame kemoterapi almakta olan çocuklarda ev temelli beslenme ve egzersiz uygulamasının etkinliğini incelemiştir. Çocuklardan 12 ay, haftada en az 3 defa, 15 - 20 dakika/seans, orta-şiddetli fiziksel aktivite yapmaları istenmiştir. Fiziksel aktivite için, kas gelişimi, esneklik, aerobik egzersiz, eğlence sporları ve yaşam tarzı aktivitelerini içeren aktivite piramidinden yararlanmaları,

aktivitelerin türünü (fiziksel aktivite piramidinde listelenen kategoriler kullanılarak), yoğunluğunu (hafif, orta veya şiddetli) ve süresini kaydetmeleri istenmiştir. Araştırma ile ev temelli egzersiz uygulamasının fiziksel aktivite düzeyi ve kardiyovasküler uygunluk üzerinde anlamlı gelişmeler sağladığı gösterilmiştir (31).

Hastane içerisinde yürütülen egzersiz programının etkinliğini araştıran San Juan ve ark. (32), idame kemoterapi almakta olan çocuklara 16 hafta boyunca aerobik ve direnç egzersizlerinden oluşan süpervize egzersiz eğitimi uygulamıştır. Ayrıca egzersiz eğitiminden sonra 20 hafta eğitime ara verip tekrar ölçüm yaparak, eğitim etkilerinin korunup korunmadığını da değerlendirmiştir. Araştırmacılar maksimum oksijen tüketimi, ventilatuar eşik, kas kuvveti ve fonksiyonel mobilitede anlamlı gelişme olduğunu ve kas kuvvetindeki artışın egzersiz yapılmayan dönemden sonra hala korunduğunu rapor etmiştir (32).

Manchola-Gonzalez ve ark. (33), ALL'den sağ kalan çocuk ve adölesanlarda ev programının etkinliğini araştırmıştır. Araştırmacılar, 16 hafta boyunca, 4 haftada bir yüklenme şiddeti artacak şekilde aerobik, kuvvetlendirme ve esneklik egzersizlerinden oluşan bir egzersiz programı uygulamıştır. Egzersiz programının maksimum oksijen tüketimi, dakika ventilasyonu, karbondioksit çıkışı ve fonksiyonel mobilitede anlamlı gelişmeler sağladığını bildirmiştir (33).

**Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Kas Kuvveti, Eklem Hareketi ve Mobilité Üzerine Etkileri**

ALL tanılı çocuklarda fizyoterapinin etkisini inceleyen bir araştırmada idame kemoterapi alan çocuklara germe,

kuvvetlendirme ve aerobik egzersizden oluşan bir egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersizler ilk 5 seans fizyoterapist eşliğinde yaptırılmış ve 4 ay boyunca ev programı olacak şekilde sürdürülmüştür. Egzersiz programı, haftada 5 gün, 30 sn olacak şekilde gastrosoleus kaslarına germe egzersizleri, haftada 3 gün, 3 set, 10 tekrarlı olacak şekilde alt ekstremite kaslarına kuvvetlendirme egzersizleri ve her gün çocuğun tercihine ve kapasitesine uygun olarak belirlenmiş olan aerobik egzersizlerden oluşturulmuştur. Sonuç olarak, ayak bileği dorsi-fleksiyon aktif eklem hareketinde ve diz ekstansör kas kuvvetinde anlamlı gelişme olduğu bildirilmiştir (34).

ALL'den sağ kalan çocuklarda, 12 hafta süren toplum temelli egzersiz programının kas kuvveti, egzersiz kapasitesi, fonksiyonel mobilite ve yorgunluk üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar haftada 2 gün süpervize, 2 gün ise ev tabanlı egzersiz programının uygulanmasını istemiştir. Egzersiz programı, orta şiddetten yüksek şiddete doğru, her bir aşama 4 hafta sürecek şekilde 3 aşamalı olarak planlanmıştır. Programda önce kas kuvvetinin artırılmasına daha sonra aerobik uygunluğun artırılmasına son olarak aralıklı eğitime odaklanılmıştır. Araştırmacılar sonuç ölçümlerinde anlamlı değişiklik olmamasının, motivasyon eksikliği, ekipman yetersizliği, egzersizlerin yoğun olması, diğer aktivitelerle birlikte yapılmasının zor olması ve ebeveynlerin koruyucu tavrı gibi nedenlerden kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (35).

Perondi ve ark. (36), 12 hafta boyunca idame kemoterapi almakta olan çocuklara hastane içerisinde yüksek şiddetli kuvvetlendirme ve orta şiddette aerobik egzersizden oluşan bir egzersiz programı uygulamış, kas kuvvetinde ve yaşam

kalitesinde iyileşme olduğunu rapor etmiştir (36).

Bir başka çalışmada onkolog, fizyoterapist, diyetisyen ve psikologdan oluşan bir ekip kemoterapi alan çocuklar için sağlıklı yaşam stili programı oluşturulmuştur. Program kapsamında her ay eğitim düzenlenmiş ve 7 ay sürdürülmüştür. Wright ve ark. (37), bu çalışmada, çocuklara gelişimlerine uygun, keyif aldıkları faaliyetleri içeren her gün en az 60 dakika orta ila yoğun fiziksel aktivite önermiştir. Çalışma sonucunda, ayak bileği dorsi-fleksiyon hareketi, aerobik endurans, kaba motor fonksiyon, fonksiyonel mobilite ve fiziksel aktivitenin anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (37).

Tanır ve ark. (38), idame kemoterapi almakta olan çocuklara 3 ay boyunca aktif eklem hareketleri, alt ekstremite kuvvetlendirme ve aerobik egzersizden oluşan ev programı uygulayarak egzersiz programının fonksiyonel kapasite, kas kuvveti ve laboratuvar değerlerine olumlu katkıları olduğunu göstermiştir (38).

ALL'den sağ kalan çocuklarla yürütülen bir başka çalışmada ise, tanıdan altı ila sekiz hafta sonra çocukların vücut bozuklukları (ayak bileği eklem hareketi, kuvvet, yürüyüş) ve aktivite sınırlılıkları (motor yeterlilik) değerlendirilmiştir. Değerlendirmeden elde edilen sonuçlar doğrultusunda ve bozukluğun şiddetine göre egzersiz programı belirlenerek uygulanmıştır. Egzersiz programı ile bilateral koordinasyon, koşma hızı/çevikliği, kuvvet ve aktif ayak bileği dorsi-fleksiyon hareketinde anlamlı gelişmeler olduğu bildirilmiştir (39).

### **Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Kemik Kalitesi Üzerine Etkileri**

Hartman ve ark. (40), yeni tanı almış çocuklarda 2 yıl süren tedavi periyodu



boyunca fonksiyonel eğitim, germe ve sıçrama egzersizlerinden oluşan bir egzersiz programı uygulayarak, egzersiz programının, kemik mineral dansitesi ve motor fonksiyon üzerine etkisini incelemiştir. Katılımcıların fonksiyonel egzersizleri her gün, günde 1 kez, germe ve sıçrama egzersizlerini ise her gün, günde 2 kez olacak şekilde uygulaması istenmiştir. Araştırmacılar, sonuç ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmiş ve bu durumun 2 yıl süren bir egzersiz programına uyum sağlamanın zor olmasından kaynaklanabileceğini belirtmiştir (40).

Farklı bir çalışmada, idame kemoterapi alan çocuklarda 12 ay boyunca uygulanan fiziksel egzersizin kemik mineral dansitesi, yağsız vücut kütlesi ve kemik biyo-belirteçleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Egzersiz grubundaki her hastaya bireyselleştirilmiş, süpervize egzersiz programı uygulanmıştır. Egzersiz programı ilk 6 ay haftada iki kez sonraki 6 ay haftada bir kez olacak şekilde yaklaşık 30-45 dakika/seans süren hafif-orta şiddette aerobik, kuvvetlendirme ve esneklik egzersizlerinden oluşturulmuştur. Araştırmacılar tüm sonuç ölçümlerinde anlamlı gelişmeler olmasını aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin kemik yapımı için mekanik uyaran olmasından kaynaklanabileceğini bildirmiştir (41).

Bir başka çalışmada, tanıdan kısa bir süre sonra başlanarak tedavi bitimine kadar devam eden motivasyon temelli fiziksel aktivite programının kemik mineral dansitesi, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine etkileri incelenmiştir. İki buçuk yıl boyunca aerobik, kuvvetlendirme, kaba motor beceriler, eklem hareket açıklığı egzersizlerini içeren programın haftada 5 gün, 30 dakika/seans uygulanması önerilmiştir. Araştırmacılar sonuç

ölçümlerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmiş ve bu durumu uzun süren egzersiz müdahalesinin hastalar için yorucu olmasına ve egzersizlerin süpervize olmamasına bağlamıştır (42).

Ev temelli tele-sağlık uygulamasının ALL'den sağ kalan çocuklardaki etkinliğini inceleyen bir çalışmada, 16 hafta boyunca pliometrik egzersizlerle kombine edilmiş tüm vücut kuvvetlendirme egzersizlerinden oluşan bir egzersiz programı uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda fonksiyonel performans ve kemik sağlığında anlamlı gelişmeler tespit edilmiştir (43).

Elnaggar ve ark. (44), akua-pliometrik egzersizler ile aerobik, kuvvetlendirme ve germe egzersizlerinden oluşan egzersiz programının kemik mineralizasyonu, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine etkisini karşılaştırmıştır. Araştırmacılar tüm parametreler açısından akua-pliometrik egzersizlerin daha etkili olduğunu göstermiştir (44).

### **Fiziksel Aktivite ve Egzersizin Vücut Ağırlığı Üzerine Etkileri**

Huang ve ark. (45), aylık web, metin ve telefon danışmanlığı temelli "Fit4Life" kilo yönetimi uygulamasının etkinliğini değerlendirmiştir. Fiziksel aktivite hedefleri, günlük en az bir saatlik orta ve şiddetli fiziksel aktivite ve 15.000 günlük adım hedefine katılmayı içermiştir. Araştırmacılar, 14 yaşından daha büyük olan çocukların daha az kilo aldığını ve fiziksel aktivite düzeylerinin arttığını ayrıca tüm katılımcıların negatif ruh halinin azaldığını bildirmiştir (45).

Erken sağlıklı yaşam müdahalesinin ALL tanılı çocukların obeziteden korunmasındaki etkisini inceleyen bir başka çalışmada, 12 hafta boyunca pozitif ebeveynlik stili ve uygulamaları, sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite

müdahalesinden oluşan bir program uygulanmıştır. Fiziksel aktivite müdahalesi olarak ekran süresinin azaltılması, aktivitenin kademeli olarak  $\geq 60$  dakika/güne kadar artırılması, fiziksel aktivitenin günlük aktivitelere dahil edilmesi ve  $\geq 3$  gün/haftada kemik kuvvetlendirme aktivitesinin uygulanması istenmiştir. Araştırmacılar hastaların vücut kütle indeksi ve bel çevresinde anlamlı değişim olmadığını bildirmiş ve bu durumun katılımcı sayısının az olması, müdahale süresinin kısa olması ve daha çok sağlıklı beslenmeye odaklanılmasından kaynaklanabileceğini ileri sürmüştür (46).

## SONUÇ

Kanser tedavilerindeki başarılı yöntemler sayesinde ALL tanılı çocuklarda sağ kalım oranları giderek artmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda hastaların yaşam kalitesinin daha önemli hale gelmesi ile birlikte tedavi sürecinde ve sonrasında oluşan bozuklukların tedavisine veya yönetilmesine yönelik araştırmaların da arttığı görülmektedir. Fiziksel aktivite ve egzersiz uygulamaları, kanser tedavisi gören çocuklarda ve gençlerde fiziksel yapı ve fonksiyonların iyileştirilmesine yardımcı olabilmektedir. Ayrıca bu uygulamalar tanı sonrası erken dönemden tedavi sonrası geç döneme kadar sürecin tamamında veya herhangi bir bölümünde güvenle kullanılabilir. Araştırmalar fiziksel aktivite ve egzersizin yorgunluk, uyku kalitesi, kardiyorespiratuar uygunluk, kas kuvveti, eklem hareketi, mobilite, kemik kalitesi ve vücut ağırlığı üzerinde yararlı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, çocukların fiziksel aktivite düzeyini artırmak için adım sayısı hedefi belirlemiş veya çocukları yaşına uygun, eğlenceli buldukları aktiviteleri yapmaları ve ekran süresini azaltmaları yönünde

teşvik etmiştir. Egzersiz uygulamalarında ise ihtiyaca yönelik olarak aerobik, kuvvetlendirme, germe, pliometrik ve oyun temelli egzersizler kullanılmıştır. Müdahalelerin karakteristikleri farklılık göstermekle birlikte fiziksel aktivite ve egzersiz yaklaşımları genellikle orta şiddette ve 3 ay süre ile uygulanmıştır. Uygulamaları düşük-yüksek şiddet aralığında olan ve 2 haftadan 2,5 yıla kadar sürdüren çalışmalar da mevcuttur. Çalışma sonuçları, fiziksel aktivite ve egzersiz uygulamalarının şiddetinin az ve süresinin kısa olduğunda yararlı etkilerin yeteri kadar ortaya çıkmayabileceğini, şiddetli ve uzun süreli olmasının ise egzersize uyum sorunlarına yol açabileceğini düşündürmektedir. Çocuğun bireysel ihtiyaçlarına ve özelliklerine göre oluşturulan egzersiz programları daha yararlı olabilir.

Günümüzde ALL tanılı çocuklarda yaşam kalitesinin ön plana çıkmasıyla birlikte fiziksel aktivite ve egzersiz uygulamalarına olan ilginin arttığı görülmektedir. Ancak bu derlemede kullanılan anahtar kelimelerle ulaşılan makalelerden, ALL tanılı çocuklarda detaylı değerlendirmelerle egzersizin etkisini inceleyen yayın sayısının sınırlı olduğu görülmektedir. Ek olarak, değerlendirmelerden elde edilen farklı sonuçlar ve çocukların egzersiz programlarına uyum sorunları dikkate alındığında, ALL tanılı çocuklarda etkili ve sürdürülebilir egzersiz programının özelliklerini belirleyebilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

**Yazar katkı oranları:** Çalışmadaki yazarlardan MH, araştırma konusu belirleme, literatür tarama, yorumlama, makale yazımı aşamalarında; İE, araştırma konusu belirleme, makale yazımı ve

eleştirel inceleme aşamalarında çalışmaya katkı sağlamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Brown P, Inaba H, Annesley C, Beck J, Colace S, Dallas M et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020;18(1):81-112.
2. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ®): Health Professional Version. 2024 In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/> Accessed on May 5, 2024.
3. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012; 30(4):1663–1669
4. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Clin North Am. 2015; 62:61–73.
5. Seibel NL. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peaks and Pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 2008 (1): 374–380.
6. Mehta PA, Davies SM. Allogeneic transplantation for childhood ALL. Bone Marrow Transplantation. 2008; 41(2):133-139.
7. Lan X, Wu J, Liao Z, Wu Y, Hu R. Prevalence of symptoms in children with acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. BMC Cancer. 2023; 23(1):1113.
8. Yeh CH, Chiang YC, Lin L, Yang CP, Chien LC, Weaver MA et al. Clinical factors associated with fatigue over time in paediatric oncology patients receiving chemotherapy. British Journal of Cancer. 2008; 99(1)23-29.
9. Belgaumi AF, Al-Bakrah M, Al-Mahr M, Al-Jefri A, Al-Musa A, Saleh M, et al. Dexamethasone-associated toxicity during induction chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia is augmented by concurrent use of daunomycin. Cancer. 2003;97:2898–2903.
10. Chow EJ, Pihoker C, Friedman DL, Lee SJ, McCune JS, Wharton C, et al. Glucocorticoids and Insulin Resistance in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013; 60:621–626.
11. Kamdem LK, Hamilton L, Cheng C, Liu W, Yang W, Johnson JA, et al. Genetic predictors of glucocorticoid-induced hypertension in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18:507–514.
12. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of Transient Hyperglycemia During Induction Chemotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009; 52:814–818.
13. Velentza L, Zaman F, Sävendahl L. Bone health in glucocorticoid-treated childhood acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021; 168:103492.
14. Kunstreich M, Kummer S, Laws HJ, Borkhardt A, Kuhlen M. Osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(11):1295.
15. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK., Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2003; 101(10):3809-3817.
16. Guis S, Mattéi JP, Lioté F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003; 17(6):877-907.
17. Waber DP, Carpentieri SC, Klar N, Silverman LB, Schwenn M, Hurwitz CA, et al. Cognitive sequelae in children treated for acute lymphoblastic leukemia with dexamethasone or prednisone. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2000; 22(3): 206-213.
18. Pound CM, Clark C, Ni A, Athale U, Lewis V, Halton JM. Corticosteroids, behavior, and quality of life in children treated for acute lymphoblastic leukemia; a multicentered trial. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2012; 34(7): 517-523.

19. Mrakotsky CM, Silverman LB, Dahlberg SE, Alyman MCA, Sands SA, Queally JT et al. Neurobehavioral side effects of corticosteroids during active treatment for acute lymphoblastic leukemia in children are age-dependent: report from Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011; 57(3):492-498.
20. Toopchizadeh V, Barzegar M, Rezamand A, Feiz AH. Electrophysiological consequences of vincristine contained chemotherapy in children: a cohort study. *Journal of Pediatric Neurology*. 2009; 7(4):351-356.
21. Gomber S, Dewan P, Chhonker D. Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2010; 77:97-100.
22. Lavoie Smith EM, Li L, Chiang CW, Thomas K, Hutchinson RJ, Wells EM et al. Patterns and severity of vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2015; 20(1):37-46.
23. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs* 2005;7:187-202.
24. Christiansen JR, Kanellopoulos A, Lund MB, Massey R, Dalen H, Kiserud CE et al. Impaired exercise capacity and left ventricular function in long-term adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2015; 62(8):1437-1443.
25. Hartman A, Hop W, Takken T, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink M. Motor performance and functional exercise capacity in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & Cancer*, 2013; 60(3):494-499.
26. Yeh CH, Man Wai JP, Lin US, Chiang YC. A pilot study to examine the feasibility and effects of a home-based aerobic program on reducing fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Nursing*. 2011;34(1):3-12.
27. Hooke MC, Gilchrist L, Tanner L, Hart N, Withycombe JS. Use of a Fitness Tracker to Promote Physical Activity in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2016;63(4):684-689.
28. Abd El Baky AM, Elhakk SMA. Impact of aerobic exercise on physical fitness and fatigue in children with acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Therapies and Rehabilitation Research*. 2017; 6(2):137.
29. Masoud AE, Shaheen AAM, Algabbani MF, AlEisa E, AlKofide, A. Effectiveness of exergaming in reducing cancer-related fatigue among children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial. *Annals of Medicine*. 2023; 55(1):2224048.
30. Tanriverdi M, Cakir E, Akkoyunlu ME, Cakir FB. Effect of virtual reality-based exercise intervention on sleep quality in children with acute lymphoblastic leukemia and healthy siblings: A randomized controlled trial. *Palliative & Supportive Care*. 2022; 20(4):455-461.
31. Moyer-Mileur LJ, Ransdell L, Bruggers CS. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2009; 31(4):259-266.
32. San Juan AF, Fleck SJ, Chamorro-Vina C, Mate-Munoz JL, Moral S, Perez M, et al. Effects of an intrahospital exercise program intervention for children with leukemia. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007; 39(1):13-21.
33. Manchola-González JD, Bagur-Calafat C, Girabent-Farrés M, Serra-Grima JR, Pérez, RÁ, Garnacho-Castaño MV, et al. Effects of a home-exercise programme in childhood survivors of acute lymphoblastic leukaemia on physical fitness and physical functioning: results of a randomised clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020; 28:3171-3178.
34. Marchese VG, Chiarello LA, Lange BJ. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2004; 42(2): 127-133.
35. Takken T, van der Torre P, Zwerink M, Hulzebos EH, Bierings M, Helders PJ, et al. Development, feasibility and efficacy of a community-based exercise training program in pediatric cancer survivors. *Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer*. 2009; 18(4):440-448.
36. Perondi MB, Gualano B, Artioli GG, de Salles Painelli V, Odone Filho V, Netto G, et al. Effects of a combined aerobic and strength training program in youth patients with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2012;11(3):387-392.
37. Wright MJ, Collins L, Christie A, Birken K, Dettmer E, Nathan PC. A comprehensive

- healthy lifestyle program for children receiving treatment for acute lymphoblastic leukemia: feasibility and preliminary efficacy data. *Rehabilitation Oncology*. 2013; 31(3):6-13.
38. Tanir MK, Kuguoglu S. Impact of Exercise on Lower Activity Levels in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Trial from Turkey. *Rehabilitation Nursing*. 2013; 38(1):48-59.
39. Tanner LR, Hooke MC (2019). Improving body function and minimizing activity limitations in pediatric leukemia survivors: The lasting impact of the Stoplight Program. *Pediatric Blood & Cancer*, 2019; 66(5): e27596.
40. Hartman A, te Winkel ML, van Beek RD, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Kemper, HCG, Hop WCJ, et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009; 53(1):64-71.
41. Waked I, Albenasy K. Bone mineral density, lean body mass and bone biomarkers following physical exercise in children with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy. *Iranian Journal of Blood and Cancer*. 2018; 10(3):69-75.
42. Cox CL, Zhu L, Kaste SC, Srivastava K, Barnes L, Nathan, PC, et al. Modifying bone mineral density, physical function, and quality of life in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018; 65(4):e26929.
43. Lambert G, Alos N, Bernier P, Laverdière C, Kairy D, Drummond K, et al. Home-based Telehealth exercise intervention in early-on survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: Feasibility study. *JMIR Cancer*. 2021; 7(2): e25569.
44. Elnaggar RK, Mohamed RR. Aquaplyometric exercises: potential implications for bone mineral density, functional capacity, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Oncology Nursing*. 2021; 37(6):151225.
45. Huang JS, Dillon L, Terrones L, Schubert L, Roberts W, Finklestein J, et al. Fit4Life: a weight loss intervention for children who have survived childhood leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014; 61(5):894-900.
46. Zhang FF, Kelly M, Du M, Welch JJ, Santacruz N, Rhoades J, et al. Early lifestyle intervention for obesity prevention in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Nutrients*. 2019;11(11):2631.