

## Kanser ilişkili halsizlik ve fiziksel egzersiz

Aynur Uğur Bilgin

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Kanser ilişkili halsizlik ve fiziksel performans düşüklüğü kemoterapi sırasında ve sonrasında en sık rastlanılan problemlerdir. Anemi, beslenme bozuklukları, hormonal değişiklikler, psikososyal faktörler ve azalmış aktivite başlıca nedenleri olarak sıralanmaktadır. Ancak altta yatan fizyopatoloji henüz tam olarak açıklanamamıştır ve özel bir tedavisi yoktur. Uzun yıllar kemoterapi alan hastalarda özellikle hematolojik kanser nedeniyle yüksek doz tedavi alanlarda fiziksel aktiviteye şüphe ile bakılmış, bazı araştırmacılar tarafından kontrendike olarak kabul edilmiştir. Oysaki azalmış aktivite kas katabolizmasını tetiklemekte ve hastada fizyolojik ve psikolojik bir yıkım süreci başlatmaktadır. Son yıllarda giderek artan sayıda araştırmacı kanser ilişkili halsizlik ve performans düşüklüğü tedavisinde egzersiz üzerine yoğunlaşmıştır ve kanser tanısı ile tedavi edilen hastalarda uygulanan düşük-orta yoğunluktaki bir egzersiz programının birçok belirti ve bulguyu düzelttiği gösterilmiştir. İlk deneyimler onkolojik kanser hastalarından elde edilmiş daha sonra fiziksel egzersiz programları hematolojik kanser nedeniyle tedavi alan hastalarda da tedavinin bir parçası olmaya başlamıştır.

**Anahtar sözcükler:** Kanser, halsizlik, egzersiz

### Cancer-related fatigue and physical exercise

Cancer-related fatigue and physical performance impairment, are the most common problems during and after chemotherapy. Anemia, nutritional deficiencies, hormonal changes and psychosocial factors are listed as the main causes of decreased activity. However, the underlying pathophysiology is not yet fully elucidated, and there is no specific treatment. For many years, several authors has been looked doubtly physical activity especially in patients receiving chemotherapy for hematologic cancers and recognized as a contraindication. Yet, reduced physical activity trigger muscle catabolism and starts the process of physiological and psychological destruction in patients. In recent years, a increasing number of researchers have focused on exercise in the treatment of cancer-related fatigue and poor performance and patients treated with the diagnosis of cancer shown to improve when many symptoms and findings.applied low-to-moderate intensity exercise program. The first experiences was obtained from oncological cancer patients and than physical exercise programs in patients receiving treatment for hematological cancer has become part of the treatment.

**Keywords:** Cancer, fatigue, exercise

### Kanser ve Halsizlik

Kanser tüm dünyada toplum sağlığını tehdit eden en önemli problemlerden biridir. İnsan yaşam süresinin uzaması ile bazı kanser formlarının görülme sıklığı da artmıştır. Kanserli hastalarda toplam sağ kalım süreleri karsinogenez sürecinin daha iyi anlaşılması, tanı ve tedavideki ilerlemelere bağlı günden güne uzamaktadır. Artan sağkalım süreleri dikkatleri sadece kür oranlarının düzeltilmesine değil aynı zamanda uzun süreli kaliteli bir yaşam sağlanmasına yöneltmiştir.

Hematolojik kanser tanısı ile yoğun tedavi alan özellikle de kemik iliği transplantasyon amaçlı myeloablatif dozlar da kemoterapi verilen hastalar uzun süren immünsüp-

#### **Yazışma Adresi:**

Aynur Uğur Bilgin  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Hematoloji  
Bilim Dalı, Konya

E-posta: aynurugurbilgin@yahoo.com

resyon ve nötropeniye ikincil gelişen enfeksiyonların yanı sıra halsizlik ve fiziksel performans düşüklüğü ile karşı karşıyadır. Halsizlik ve performans düşüklüğünün kemoterapi ve/ veya radyoterapiyi takip eden günlerde izlenme oranı %70'e kadar çıkmakta, %30-75'inde ise kronikleşerek tedavi bitiminden aylar yıllar sonra bile devam etmektedir (1-3). Bu durum bazen çok ciddi boyutlara ulaşabilmekte hasta günlük temel aktivelerini yerine getiremez hale gelmektedir. Gerçekte kanser hastalarında izlenen halsizlik ve performans düşüklüğünü birçok faktörle açıklamak mümkündür. Anemi, beslenme bozuklukları, hastalık ve tedaviye ikincil gelişen hormonal bozukluklar ve sitokin değişiklikleri, uyku bozuklukları, psikososyal faktörler ve son yıllarda giderek daha fazla araştırmacının dikkatini üzerinde toplayan azalmış aktivite bunların başında gelmektedir. Ancak bu belirti ve bulgunun tam nedeni henüz anlaşılammıştır.

Anemi, kanser tedavisi sonrasında en sık izlenen problemdir. Anemi varlığında hastanın performansının belirgin olarak düşmesi ve halsizliğinin olması doğaldır.

Ancak kanser ve halsizlik arasındaki ilişkiyi açıklamak üzere yapılan birçok çalışmada kesin bir bağlantı kurulamamıştır. Bir diğer ileri sürülen faktör kemoterapi sırasında gelişen mukozit ve gastrointestinal belirtilerin hastada ciddi beslenme ve elektrolit bozukluklarına yol açtığı ve sonuçta hastanın performansının etkilendiği. Bu durum akut dönem için açıklayıcı olabilmekte birlikte özellikle tedavi bitimini takiben yıllarca devam eden halsizlik ve performans düşüklüğünü açıklamakta yetersiz kalmaktadır (4,5).

Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda endokrin sistem bozukluklarına sık rastlanmaktadır. Özellikle azalmış testosteron seviyeleri ile halsizlik ilişkilendirilmeye çalışılmakla birlikte leydig hücre disfonksiyonu gelişen hastalar ile normal testosteron seviyeli hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (6). Tiroid fonksiyonlarında değişiklikler özellikle hipotirodizm boyun bölgesine radyoterapi alan veya kemik iliği transplantasyonu nedeniyle tüm beden ışınlaması yapılan hastaların büyük bir çoğunluğunda izlenmektedir. Ancak şu ana kadar yapılan hiçbir çalışmada direk bir bağlantı gösterilememiştir (7-9).

Tedavi ve hastalığa bağlı gelişen sitokin değişiklikleri bir diğer ileri sürülen faktördür. Kararlı bir şekilde immün sistemin uyarılması bazı proenflamatuar sitokinlerde düzey artışına yol açmakta ve hastada halsizlik ve performans düşüklüğüne neden olmaktadır. Bir çalışmada kronik halsizlik sendromlu hastalarda artmış interlökin 6 seviyeleri tespit edilmiştir (10). Bir başka çalışmada kötü performans durumuna sahip olan lenfomalı hastalarda artmış sitokin seviyeleri izlenmiştir (11). Bir diğer çalışmada ise ilişki saptanmamıştır. Sonuçta halsizlik ve immün sistem aktivasyonu arasındaki ilişki halen açık değildir (5,12).

Uyku bozuklukları ve psikolojik rahatsızlıkların da halsizlik ve performans düşüklüğünde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir. Kohort çalışmalarda 2 rahatsızlık arasında birliktelik olduğu gösterilirken (13,14), Morrow Gr ve arkadaşlarının (15) yaptığı randomize kontrol grubu içeren bir çalışmada antidepressanların kişilerin ruh halini düzelttiği ancak halsizliğin devam ettiği bulunmuştur.

Kanser ilişkili halsizlik ve performans düşüklüğünün bir diğer nedeni olarak uzun yıllardır göz ardı edilen tedavi sırasında ve sonrasında hastalardaki azalmış aktivite durumudur. Hastaların tedavi planları arasında düzenli fiziksel egzersiz programları ise çok küçük bir yer tutmakta sadece ampütasyon veya cerrahi sonrası gibi bazı özel durumları kapsamaktadır. Özellikle hastanede yatdığı dönemde ve sonrasında uzun süren yatak istirahatları kişide bir süre sonra yaşam biçimi haline gelmekte ve kişi aktiviteden kaçınmaktadır. Bu durum hızlı bir şekilde performans kaybına neden olan kas katabolizmasını tetiklemekte ve hasta kısır bir döngüye girmektedir. Nitekim birçok çalışmada bu ilişki gösterilmiştir (16-18).

Kanser ilişkili halsizlik ve performans düşüklüğü tedavisinde birçok ilaç kullanılmıştır. Kansere bağlı kaşeksi ve ciddi yorgunluk vakalarında megestrol asetat, anabolik steroidler, hidrazin gibi ilaçların kısmi etkinliği gösterilmiştir (19). Eritropoietin özellikle kanser ilişkili anemisi olan hastalarda semptomlarda düzelmeye neden olmaktadır (20,21). Yine psikostimülan ilaçlar (pemoline, metilfenidat, modafinil) kronik hastalığa bağlı halsizlik sendromlu hastalarda kısmen faydalı olabilmektedir. Yine son yıllarda birçok çalışmada etkinliği tespit edilen düzenli egzersiz programları tedavinin bir parçası haline gelmeye başlamıştır. Ancak günümüzde kanser ilişkili halsizlik ve performans düşüklüğünde randomize kontrol grubu içeren çalışmaların yetersizliğine bağlı olarak spesifik bir öneri-ilaç bulunmamaktadır (22).

### **Kanser ilişkili halsizlikte fiziksel egzersizin yeri**

Kanser ve kanser ilişkili tedaviler kas enerji üretiminde bozukluğa yol açarak kişide halsizlik ve azalmış fiziksel performansa neden olmaktadır. Kemoterapiyi takiben ortaya çıkan anemi sonucunda kanın oksijen transport kapasitesi azalmaktadır. Antrasiklin ve siklofosamid benzeri ilaçlar ve mediastene radyoterapi myokardial hasara ve dolayısıyla azalmış kardiyak outputa neden olmakta ek olarak hastalık ve/veya tedavi sonucu akciğerlerde oluşan hasar/fibrozis sonucu akciğerlerin oksijen difüzyon kapasitesi azalmaktadır. Bu durum kas hücrelerine olan oksijen desteğinin azalmasına yol açmakta ve enerji üretimi için gerekli olan yeterli ATP üretimi gerçekleştirilememektedir. Enerji sağlamak üzere anaerobik glikoliz yolunu kullanan kas hücrelerinde kronik laktik asit birikerek hücre içi Ph değerini düşürmekte ve hastada yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve halsizlik hissine yol açmaktadır.

Tedavi sırasında kullanılan özellikle yüksek doz kortikosteroid ve immünsüpresif ajanlar da miyopatiye yol açarak kişinin performansını bozmakta ve halsizliğe yol açmaktadır. Ek olarak kanser ve tedavi ilişkili sitokin değişiklikleri, anoreksi ve/veya gastrointestinal cerrahiye bağlı protein enerji alımındaki yetersizlikler ve kardiorespiratuvar sistemde meydana gelen değişiklikler gibi birçok nedene bağlı olarak kanser hastalarında kas enerji üretimi bozulmaktadır. Yine tedavi sırasında özellikle pansitopeni döneminde hastaya mutlak yatak istirahati önerilmektedir. Bu öneri bozulmuş olan kas metabolizması üzerinde paradoks bir duruma yol açmakta tedavinin verdiği zararlı etkilere fiziksel inaktivite ile artan kas katabolizması eklenmektedir ve hastada geri dönüşümsüz enerji ve fonksiyon kaybına açmaktadır.

Giderek artan sayıda araştırmacı kanser ilişkili halsizlik ve performans düşüklüğü tedavisinde dikkatini egzersizin etkisi üzerine yoğunlaştırmıştır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada hematolojik/onkolojik kanser tanısı ile tedavi edilen hastalarda düşük-orta yoğunluktaki bir

egzersiz programının hastadaki birçok belirti ve bulgu üzerine olan olumlu etkileri gösterilmiştir. İlk deneyim Almanya dan Schule ve arkadaşları tarafından meme kanserli hastalar üzerinde elde edilmiştir. Tedavinin bir parçası olarak uygulanan egzersizin hastada pozitif fiziksel ve psikolojik etkiye sahip olduğu bulunmuştur (23). Bu sonuç diğer çalışmalarla da desteklenmiş ve egzersiz onkolojik tedavi yaklaşımlarının bir parçası haline gelmeye başlamıştır (24,25).

Fiziksel egzersizin önemi üzerine olan bilgilerimizin giderek artmasına karşın akut lösemi ve agresif lenfoma nedeniyle yüksek dozlarda kemoterapi alan hastalarda egzersizin sonuçları, uygulanabilirliği ve güvenilirliği gibi konulara şüphe ile bakılmaktadır. Ek olarak yoğun kemoterapi alan hastaların kesinlikle fiziksel aktivite- de bulunmaması ve mutlak istirahat etmesi yönünde çalışmalar mevcuttur. İlk kez 1989 yılında Rogge ve arkadaşları akut lenfoblastik ve myeloblastik lösemi (ALL, AML) için indüksiyon tedavisi alan hastalarda remisyon elde edilene kadar ve trombosit sayısı en az 50,00/µl olana kadar fiziksel aktiviteyi yasaklarken(26), Mello ve arkadaşları (27) hemoglobün değeri 10 g/dl altında iken egzersiz yapmasını kontraendike olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçların ve ileri sürülen görüşlerin aksine fiziksel inaktivitenin birçok çalışmada bozulmuş kas metabolizmasını arttırdığı ve kas katabolizmasını hızlandırdığı gösterilmiştir (16–18)

#### **Hematolojik kanser nedeniyle yüksek doz kemoterapi alan hastalardaki egzersiz çalışmaları**

Onkolojik hastalarda egzersizin olumlu etkilerinin gösterilmesi ile birlikte fiziksel egzersiz programları hematolojik hastalıklardaki yerini almaya başlamıştır. Literatürde konu ile ilgili olarak 7 tane makale (6 çalışmadan) bulunmaktadır (28,31–36). Bunlardan 3 tanesi randomize, kontrol grubu içeren çalışmalardır.

Chang ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrol grubu içeren çalışmada AML tanısı ile kemoterapi alan 22 hasta (n: 11 egzersiz grubu, n: 11 kontrol grubu) 3 hafta süre ile günde 12 dakika/ haftada en az 5 gün süre ile egzersiz programına alınmışlardır ve çalışmanın sonucunda; egzersiz grubundaki hastalarda kontrol grubuna oranla halsizliğin, depresyon ve anksiyetenin daha az izlendiği ve yaşam kalitesinin daha az etkilendiği tespit edilmiştir (31).

Benzer bir diğer çalışma 2009 yılında Blaauwbroek ve arkadaşları tarafından çocuk yaşta kanser tanısı ile tedavi alan ve kronik halsizlik yakınması olan hastalarda gözetmen eşliğinde fiziksel egzersiz uygulaması (yürüyüş, bisiklete binme, alışveriş, ev işleri) ve günlük aktivitenin bir adım sayıcı aracılığıyla denetlenmesi ile gerçekleştirilmiştir. 10 haftalık programın sonunda hastalardaki halsizliğin belirgin olarak azaldığı ve fiziksel aktivitenin arttığı bulunmuştur (32). Haftada 1 kez toplam 7 hafta süre ile yoga egzersiz-

leri yaptırılan, kemoterapi alan veya son 12 ay içerisinde almış olan lenfoma tanılı toplam 38 hastada (n: 19 çalışma grubu, n: 19 kontrol) ise egzersizin anksiyete, depresyon ve halsizlik üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir (33). Uyku üzerine görece olarak etkili olduğu izlenmiştir.

Konuyla ilgili en büyük çalışmalardan biri Courneya ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 122 hasta dahil edilmiştir (n: 62 aerobik egzersiz grubu, n: 60 kontrol grubu). Hastalar 12 hafta süre ile en az haftada 3 gün süreli egzersiz programına (ilk 4 hafta günde 15–20 dk, sonraki her hafta sürenin 5 dk uzatılması şeklinde) alınmıştır. Çalışmanın sonucunda; fiziksel fonksiyonlarda ve hastanın yaşam kalitesinde belirgin artış, kardiyovasküler sistem performansında düzelme bulunmuştur. Ek olarak bu çalışmada vücut kas kitlesinde artış, genel sağlık problemlerinde, anksiyete/depresyon ve halsizlikte azalma tespit edilmiştir (34). Yine aynı çalışmanın takip eden analizlerinde hastaların yaşam kalitesi üzerine evlilik durumunun etkili olduğu ve performansı daha kötü olan hastalarda egzersizin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (35).

Yaşları 18 ile 50 arasında olan, akut lösemi tanılı 10 hasta üzerinde egzersizin fizyolojik, psikolojik ve enflamatuar belirleyiciler üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise; hastalar 3–5 hafta hastanede yattığı dönemde taburcu olduktan sonra 2 hafta evde, haftada 3–4 kez günde 2 kez (sabah erken ve öğleden sonra) ve her bir seansta toplam 30 dk geçmeyecek şekilde egzersiz programına alınmıştır. Çalışmanın sonunda kardiyovasküler dayanıklılıkta artma, halsizlik ve depresyon skorunda azalma, yaşam kalitesinde görece artış tespit edilmiştir. İnflamatuar belirleyicilerde anlamlı bir değişiklik bulunmamasına karşın IL6 düzeyinde azalmaya doğru bir eğilim tespit edilmiştir (36).

Hematolojik kanser tanısı ile tedavi alan hastalarda egzersizin yapılabilmesi için güvenli laboratuvar değerleri tam olarak bilinmemektedir. Genel yaklaşım Hb değerinin 10 gr/dl, trombosit değerinin ise 50,00/µl üzerinde iken egzersizin yapılmasıdır. 2009 yılında Elter ve arkadaşları ise akut lösemi veya agresif lenfoma tanılı 12 hastada haftada 3 kez 15–30 dk süreli (toplam 3 ay) egzersiz programı uyguladıklarında bilinenin aksine hastalardaki kanama riskinin trombosit sayısından bağımsız olduğu ve hemoglobün değerinin 8 gr/dl bile fiziksel aktiviteye engel oluşturmadığı gösterilmiştir (28).

#### **Hematolojik kanser nedeniyle yüksek doz kemoterapiyi takiben kök hücre transplantasyonu yapılan hastalardaki egzersiz çalışmaları**

Literatürde konu ile ilgili olarak 18 makale (13 çalışmadan) bulunmaktadır (27,29,30,37–51), . Bunlardan 8 tanesi randomize (27,37,38,40,41,43,49,50) kontrol grubu içeren çalışmalardır.

Kronik kanser ilişkili halsizlik asemptomatik olabileceği gibi bazen çok ciddi boyutlara ulaşabilmektedir ve özellikle allojenik transplantasyon sonrası sık rastlanmaktadır. Transplantasyon sonrası hastaların yaşam kalitesi ve halsizlik durumu üzerine egzersizin etkinliği birkaç çalışmada araştırılmıştır. De For ve arkadaşları hematolojik kanser nedeniyle allojeneik transplantasyon geçiren 100 hastayı egzersiz programına alırken 100 hastayı kontrol grubuna (rutin tedavi programı) dahil etmiştir (38). Hastalar hastanede yatarken günde 2 kez 15 dk, taburcu olduktan sonra günde 1 kez 30 dk yürütülmüş ve egzersizin etkisi başlangıçta ve transplantasyon sonrası 100. günde performans durumudeğerlendirilerek yapılmıştır. Çalışmanın sonunda egzersiz yapan hastalarda performans durumu (özellikle yaşlı ve başlangıçtaki performansı düşük olan hastalarda daha belirgin), emosyonel ve fiziksel skor daha yüksek bulunmuştur. De For ve arkadaşları düzenli fiziksel aktivitenin transplantasyon sonrası iyileşme sürecinde hastalara daha iyi bir fiziksel performans sağlayacağını ve hastaları yaşam kalitesinde belirgin düzelme olacağını ileri sürmüşlerdir. Carlson ve arkadaşlarının yaptığı bir pilot çalışmada hastaların halsizlik skorunda belirgin düzelme fakat anksiyete ve depresyon durumlarında farklılık saptanmamıştır (39). Yine 1996 yılında Dimeo ve arkadaşları tarafından kemik iliği transplantasyonu yapılan 20 hastada aerobik egzersizin (treadmill üzerinde yürüme) etkisi araştırılmıştır. Hastalar transplantasyonu takip eden  $30 \pm 6$ . günde egzersiz programına alınmış ve 6 hafta süreyle izlenmiştir. Tedavi bitiminde hastaların halsizlik yakınmasında ve fiziksel performanslarında belirgin düzelme (günlük yürüme mesafelerinde uzama) bulunmuştur. Yine aynı grup 1 yıl sonra otolog kök hücre transplantasyonu geçiren 16 hastada uygulanan aerobik egzersizin hastalarda halsizliği azalttığı, maksimum fiziksel performans da artışa yol açtığını tespit etmiştir (29, 30). Coleman ve arkadaşları kombine aerobik ve direnç egzersizi programı sonrasında halsizlik skorunda anlamlı değişiklik bulunmamıştır (40,41). Bir başka çalışmada egzersiz grubunda hastaların yaşam kalitesinde belirgin düzelme izlenmiştir ancak istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (46). Wilson ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise egzersiz programı sonrası hastaların yaşam kalitesinde belirgin düzelme, halsizlik belirtilerinde azalma izlenmiştir (51).

Birkaç çalışmada hematopoitik kök hücre transplantasyonu sonrası yapılan egzersiz programlarının vücut kompozisyonu üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Coleman ve arkadaşları kontrol grubunda kilo kaybı egzersiz grubunda kilo alımı bulmuştur (40). Hayes ve arkadaşları 3 aylık egzersiz programı sonrasında hastaların total vücut yağ kitlesinde azalma, yağsız dokuda artış tespit etmiştir. Ancak hastaların kilolarında bir değişiklik olmamıştır (45). Cunningham ve arkadaşları vücut kompozisyonunda bir değişiklik bulamazken bir diğer çalışmada da ise vücut kitle indeksinde bir değişiklik tespit edilmezken halsizlikle

düzelme ve fiziksel performansta artış tespit edilmiştir (61).

Hastanede bir gözetmen eşliğinde yapılan egzersiz programları ile evde hastanın kontrolünde yapılan egzersiz programlarından hangisinin daha etkin olduğu halen tartışmalıdır. Bir pilot çalışmada allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası 41. ayında toplam 12 hasta 12 hafta süre ile bireyselleştirilmiş hafif formda bir aerobik egzersiz programına alınmıştır. Hastalar tedavi öncesi, 3., 6., 12. ayda değerlendirdiklerinde halsizlik skorunda belirgin düzelme tespit edilmiştir (39). Yüksek doz kemoterapi eşliğinde otolog kök hücre transplantasyonu yapılan multipl miyelom tanılı 24 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü pilot çalışmada evde hastalar 6 ay süreli egzersiz programına alınmıştır. Çalışmanın sonucunda kemik tutulumu olan multipl miyelomlu hastalarda bile egzersizin güvenle yapılabileceği, halsizlik ve kişideki duyulanım değişikliklerinde olumlu etkiye sahip olduğu ve uyku probleminde düzelmeye neden olduğu sonucuna varılmıştır (40). Bu ve yapılan bir başka çalışmada evde yapılan egzersiz ile hastanedeki veya gözetmen eşliğinde yapılanın etkinliği arasında fark bulunmamıştır (42). Shelton ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise yine egzersizin halsizlik semptomunu belirgin olarak azalttığı tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasında fark bulunmamıştır (50). Sonuçlar evde yapılan egzersiz programlarının gözetmen eşliğinde yapılanınki kadar etkin olduğunu düşündürmekle birlikte bir sonuca varmak için henüz erkendir.

Hematopoitik kök hücre transplantasyon sonrası uygulanan egzersiz programlarının immünolojik etkisi giderek artan sayıda kişinin dikkatini çekmektedir ancak şu ana kadar kesin bir çıkarım yapmak mümkün olmamıştır. Kim ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrol grubu içeren (n: 18 egzersiz grubu, n: 17 kontrol grubu) bir çalışmada 6 hafta süre ile bir hemşire tarafından her gün 30 dk süre ile aerobik egzersiz programına dahil edilen hastalarda ortalama lenfosit sayısında artış, kontrol grubunda ise azalma olduğu izlenmiştir. Lenfosit alt gruplarına bakıldığında ise gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (49). Hayes ve arkadaşları ise egzersiz programı sonrası herhangi bir immünolojik değişiklik tespit etmemiştir (48). 2003 yılında Dimeo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kemoterapi ilişkili fiziksel performans kaybında belirgin bir düzelme olurken hastaların Hb değerlerinde düşüklük tespit edilmiştir (44).

## Sonuçlar

Bütün bu çalışmaların sonuçları topluca değerlendirildiğinde kök hücre destekli veya desteksiz yüksek doz kemoterapi sonrası yapılan egzersiz programlarının vücut kompozisyonu üzerine olumlu etkisinin olduğuna dair güçlü kanıtlar tespit edilmiştir. Kardiyorespiratuvar sistem, halsizlik, kas gücü, fiziksel fonksiyonlar ve yaşam

kalitesi üzerine olan deliller çok güçlü olmasa da ümit verici bulunmuştur. Buradaki en önemli soru kime hangi tip, hangi yoğunlukta ve ne şekilde egzersizin uygulanacağıdır.

## Kanserin önlenmesinde fiziksel egzersizin yeri

Düzenli yapılan egzersizin kardiyovasküler hastalıklar, obezite, tip II Diabetes Mellitus (DM), yüksek tansiyon ve osteoporoz gibi hastalıkların önlenmesinde önemli rol oynadığı uzun yıllardır bilinmektedir. Son yıllarda araştırmacılar egzersizin kansere karşı koruyuculuğu üzerine odaklanmıştır.

Fiziksel aktivite ve kanser arasındaki ilişkiye dair en güçlü kanıtlar kolon/kolorektal kanser hastalarında saptanmıştır. Yapılan birçok çalışmada egzersizin kolon/kolorektal kanser riskini en az %20–30, en çok %70 ortalama %40–50 oranında azalttığı bulunmuştur. Ek olarak kişi fiziksel olarak ne kadar aktifse risk o kadar azalmaktadır (52–64). Kanıtlar kolon/kolorektal kanserdeki kadar güçlü olmasa da egzersizin koruyucu etkinliğinin gösterildiği bir diğer kanser türü meme kanseridir. Düzenli egzersiz yapan kadınlarda risk ortalama %30–40 oranında azalmıştır (65–76). Yapılan çalışmalarda egzersizin prostat kanserine karşı koruyuculuğu yüksek olasılıklı, endometrium ve akciğer kanserine karşı ise muhtemel olarak sınıflandırılmıştır (77,78). Diğer kanser türlerine karşı yeterli veriye henüz ulaşılamamıştır. Yine hematolojik kanserlere karşı egzersizin koruyucu etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Egzersizin kansere karşı koruyuculuğu altta yatan mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Birtakım deneysel çalışmalarda egzersizin tümörögenез direncini arttırdığı böylece egzersizle artan enerji ihtiyacının tümör büyümesini yavaşlattığı ayrıca antioksidan enzimlerin aktivitesini artırarak serbest radikallerin hücreye zarar vermesini önlediği gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar ise temel mekanizmanın immünolojik olduğunu ileri sürmektedir.

Kolon kanserine karşı egzersizin koruyuculuğu artan aktivite ile bağırsak pasajının hızlanması ve dolayısıyla karsinojen maddelerle mukozanın karşılaşma riskinin azalmasına bağlanmıştır. Muhtemel diğer mekanizmalar fiziksel aktivite ile birlikte artmış prostaglandin sentezi ve buna bağlı kolon hücre proliferasyonunun durması, safra asit konsantrasyonunun azalması, dolaşımdaki insülin ve glukoz seviyelerinin düşmesidir. Meme kanserinde en olası mekanizma ise fiziksel egzersiz ile vücuttaki yağ miktarının azalması ve dolayısıyla yüksek östrojen seviyelerinin engellenmesi ve hormon ilişkili olduğu düşünülen endometriyal kanser ve meme kanseri riskinin azalmasıdır. Yine seks hormonu bağlayan globulinlerin artması ve kan testosteron düzeylerinin düşmesi ile prostat kanser riski azalmaktadır. Egzersizin tüm kanser türlerine karşı koruyuculuğundaki altta yatan mekanizmalar ise azalan

vücut yağ kitlesi, tümöre karşı immün mekanizmaların uyarılması, antioksidanların seviyesinin artması ve genetik nedenler olarak sıralanmaktadır.

Sonuç olarak fiziksel egzersiz benign hastalıkların yanı sıra birçok kanser türüne karşı da yüksek olasılıklı olarak koruyucudur. Literatürde konu ile birçok çalışma bulunmaktadır. Bütün bu çalışmaların sonucundaki çıkarım kadın erkek her yaş grubundaki tüm insanlar için fiziksel egzersizin yaşam biçimi haline getirilmesidir.

## Kaynaklar

1. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1670–6.
2. Jerezek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;41:317–25.
3. Smets EMA, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve ALJ, et al. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 1993;68:220–4.
4. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:691–8.
5. Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, et al. Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. *Ann Oncol* 2004;15:1237–42.
6. Howell SJ, Radford JA, Smets EM, Shalet SM. Fatigue, sexual function and mood following treatment for haematological malignancy: the impact of mild Leydig cell dysfunction. *Br J Cancer* 2000;82:789–93.
7. Smolarz K, Malke G, Voth E et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. *Thyroid* 2000;10:425–9.
8. Cohen A, Rovelli R, Zecca S, et al. Endocrine late effects in children who underwent bone marrow transplantation: review. *Bone Marrow Transplant* 1998;21 Suppl 2:S64–7.
9. Knobel H, Havard LJ, Brit LM et al. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001;19:3226–33.
10. Cannon JG, Angel JB, Ball RW et al. Acute phase responses and cytokine secretion in chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 1999;19:414–21.
11. Seymour JE, Talpaz M, Cabanillas F et al. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13: 575–582
12. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med* 2002;64:604–11.
13. Devlen J, Maguire P, Phillips P, Crowther D. Psychological problems associated with diagnosis and treatment of lymphomas. II: Prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:955–7.
14. Dimeo F, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, et al. Correlation between physical performance and fatigue in cancer patients. *Ann Oncol* 1997;8:1251–5.

15. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635-41.
16. Greenleaf J, Kozlowsky S. Physiological consequences of reduced A critical point in our study was the comparability of physical activity during bed rest, in Terjung R (ed): *Exercise and Sports Science Review*. Philadelphia, PA, Franklin Institute Press, 1982;p 84.
17. Hinterbuchner C. Rehabilitation of physical disability in cancer. *NY State J Med* 1978;78:1066.
18. Christensen T, Stage JG, Galbo H, Christensen J, Kehlet H. Fatigue and cardiac and endocrine metabolic response to exercise after abdominal surgery. *Surgery* 1989;105:46.
19. Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998;55:675-88.
20. Iconomou G, Koutras A, Rigopoulos A, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on quality of life in cancer patients receiving chemotherapy. Results of a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:512-8.
21. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *Natl Cancer Inst* 2002;94:1211-20.
22. Mock V, Atkinson A, Barsevic A, et al. NCCN Practise guidelines for cancer-related fatigue. *Oncology* 2000;14:151-61.
23. Schule K. The rank value of sports and movement therapy in patients with breast or pelvic cancer. *Rehabilitation (Stuttg)* 1983;22:36-9
24. Mock V, Burke MB, Sheehan P, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1994;21:899-907; discussion 08.
25. Peters C, Lotzerich H, Niemeier B, Schule K, Uhlenbruck G. Influence of a moderate exercise training on natural killer cytotoxicity and personality traits in cancer patients. *Anticancer Res* 1994;14:1033-6.
26. Rogge H. Sport in oncological patients. *Physiotherapie (German)* 1989;80:540-2 .
27. Mello M, Tanaka C, Dulley FL. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32: 723-8.
28. Elter T, Stipanov M, Heuser E, et al. Is physical exercise possible in patients with critical cytopenia undergoing intensive chemotherapy for acute leukaemia or aggressive lymphoma? *Int J Hematol* 2009;90:199-204.
29. Dimeo F, Bertz H, Finke J, et al. An aerobic exercise program for patients with haematological malignancies after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1157-60.
30. Dimeo FC, Tilmann MH, Bertz H, et al. Aerobic exercise in the rehabilitation of cancer patients after high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell transplantation. *Cancer* 1997;79:1717-22.
31. Chang PH, Lai YH, Shun SC, et al. Effects of a walking intervention on fatigue-related experiences of hospitalized acute myelogenous leukemia patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:524-34.
32. Blaauwbroek R, Bouma MJ, Tuinier W, et al. The effect of exercise counselling with feedback from a pedometer on fatigue in adult survivors of childhood cancer: a pilot study. *Support Care Cancer* 2009;17:1041-8.
33. Cohen L, Warneke C, Fouladi RT, Rodriguez MA, Chaoul-Reich A. Psychological adjustment and sleep quality in a randomized trial of the effects of a Tibetan yoga intervention in patients with lymphoma. *Cancer* 2004;100:2253-60.
34. Courneya KS. Effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2009;1-21.
35. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Moderator effects in a randomized controlled trial of exercise training in lymphoma patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2600-7.
36. Claudio L, Battaglini, A.C. Hackney, et al. The Effects of an Exercise Program in Leukemia Patients *Integr Cancer Ther* 2009;8:130.
37. Coleman EA, Coon SK, Kennedy RL, et al. Effects of exercise in combination with epoetin alfa during high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum* 2008;35: E53-E61.
38. DeFor TE, Burns LJ, Gold EM, Weisdorf DJ. A randomized trial of the effect of a walking regimen on the functional status of 100 adult allogeneic donor hematopoietic cell transplant patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13: 948-55.
39. Carlson LE, Smith D, Russell J, Fibich C, Whittaker T. Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2006;37: 945-54.
40. Coleman EA, Coon S, Hall-Barrow J, et al. Feasibility of exercise during treatment for multiple myeloma. *Cancer Nurs* 2003;26: 410-9.
41. Coleman EA, Hall-Barrow J, Coon S, Stewart CB. Facilitating exercise adherence for patients with multiple myeloma. *Clin J Oncol Nurs* 2003;7: 529-534, 40.
42. Decker WA, Turner-McGlade J, Fehir KM. Psychosocial aspects and the physiological effects of a cardiopulmonary exercise program in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT) for acute leukemia (AL). *Transplant Proc* 1989;21:3068-9.
43. Cunningham BA, Morris G, Cheney CL, et al. Effects of resistive exercise on skeletal muscle in marrow transplant recipients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:558-63.
44. Dimeo F, Schwartz S, Fietz T, et al. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:623-8.
45. Hayes S, Davies PS, Parker T, Bashford J. Total energy expenditure and body composition changes following peripheral blood stem cell transplantation and participation in an exercise programme. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:331-8.
46. Hayes S, Davies PS, Parker T, Bashford J, Newman B. Quality of life changes following peripheral blood stem cell transplantation and

- participation in a mixed-type, moderate-intensity, exercise program. *Bone Marrow Transplant* 2004;33: 553-8.
47. Hayes SC, Davies PS, Parker TW, Bashford J, Green A. Role of a mixed type, moderate intensity exercise programme after peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Sports Med* 2004;38: 304-309; discussion 309.
  48. Hayes SC, Rowbottom D, Davies PS, Parker TW, Bashford J. Immunological changes after cancer treatment and participation in an exercise program. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35: 2-9.
  49. Kim SD, Kim HS. A series of bed exercises to improve lymphocyte count in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Eur J Cancer Care* 2006;15: 453-7.
  50. Shelton ML, Lee JQ, Morris GS, et al. A randomized control trial of a supervised versus a self-directed exercise program for allogeneic stem cell transplant patients. *Psychooncology* 2009;18: 353-9.
  51. Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;35: 721-7.
  52. Dosemeci M, Hayes RB, Vetter R, et al. Occupational physical activity, socioeconomic status, and risks of 15 cancer sites in Turkey. *Cancer Causes Control* 1993;4:313-21.
  53. Benito E, Obrador A, Stiggelbout A, et al. A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors. *Int J Cancer* 1990;45:69-76.
  54. Slattery ML, Abd-Elghany N, Kerber R, Schumacher MC. Physical activity and colon cancer: a comparison of various indicators of physical activity to evaluate the association. *Epidemiology* 1990;1:481-5.
  55. White E, Jacobs EJ, Daling JR. Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996;144:42-50.
  56. Thune I, Lund E. Physical activity and risk of colorectal cancer in men and women. *Br J Cancer* 1996;73:1134-40.
  57. Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:948-55.
  58. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57:4787-94.
  59. Slattery ML, Potter J, Caan B, et al. Energy balance and colon cancer--beyond physical activity. *Cancer Res* 1997;57:75-80.
  60. Tavani A, Braga C, La Vecchia C, et al. Physical activity and risk of cancers of the colon and rectum: an Italian case-control study. *Br J Cancer* 1999;79:1912-6.
  61. Tang R, Wang JY, Lo SK, Hsieh LL. Physical activity, water intake and risk of colorectal cancer in Taiwan: a hospital-based case-control study. *Int J Cancer* 1999;82:484-9.
  62. Brownson RC, Chang JC, Davis JR, Smith CA. Physical activity on the job and cancer in Missouri. *Am J Public Health* 1991;81:639-42.
  63. Colbert LH, Hartman TJ, Malila N, et al. Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:265-8.
  64. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001;84:417-22.
  65. Breslow RA, Ballard-Barbash R, Munoz K, Graubard BI. Long-term recreational physical activity and breast cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I epidemiologic follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:805-8.
  66. Moradi T, Adami HO, Ekblom A, et al. Physical activity and risk for breast cancer a prospective cohort study among Swedish twins. *Int J Cancer* 2002;100:76-81.
  67. Ueji M, Ueno E, Osei-Hyiaman D, Takahashi H, Kano K. Physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study of Japanese women. *J Epidemiol* 1998;8:116-22.
  68. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post-menopausal women. *Br J Cancer* 1999;80:1852-8.
  69. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Occupational and leisure time physical activity and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 1999;35:775-8.
  70. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1403-8.
  71. Moradi T, Nyren O, Zack M, et al. Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000;11:523-31.
  72. Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc* 2001;93:267-75.
  73. Gilliland FD, Li YF, Baumgartner K, Crumley D, Samet JM. Physical activity and breast cancer risk in hispanic and non-hispanic white women. *Am J Epidemiol* 2001;154:442-50.
  74. Matthews CE, Shu XO, Jin F, et al. Lifetime physical activity and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *Br J Cancer* 2001;84:994-1001.
  75. Friedenreich CM, Bryant HE, Courneya KS. Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2001;154:336-47.
  76. Friedenreich CM, Rohan TE. Physical activity and risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1995;4:145-51.
  77. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132:3456S-64S.
  78. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:287-301.