

Çocukluk Çağı Kanserlerinde Uyku Bozukluğu

Elif BİLSİN* Gülçin ÖZALP GERÇEKER**

Öz

Giriş: Kanser tanısı almak, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviler kısa ve uzun dönemde uyku bozukluğuna neden olmaktadır. Kanserli çocukların %12.4-31'inin uyku bozukluğu yaşadığı bildirilmiştir. Uyku, ruh sağlığı, nörobilişsel yetenek ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde önemli rol oynamaktadır. Ağrısı, anksiyetesi ve emosyonel stresi olan çocuklarda ise daha önemli bir yere sahiptir. Hem hastalık hem de tedavi ile ilişkili fiziksel ve emosyonel bozukluklar ve başa etme mekanizması uykuyu etkilemektedir. Uyku düzenlenmesinde rol oynayan homeostatik, kardiy-respiratuar, nörolojik ve davranışsal mekanizmalar ve sirkadiyen ritmin bozulması kanserli çocuklarda uyku bozukluğuna neden olmaktadır. Uykusuzluğun nedenleri açlık, bulantı, kusma, sık tuvalete gitme, kabus görme, yorgunluk, ağrı, ilaç tedavisi, hastaneye yatış ve hastanedeki gürültü ve ışık olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bazı hastalarda steroid kullanımının da uykusuzluğa neden olduğu bildirilmiştir. Kanser uykuyu ya tümöre bağlı beyin hasarı ile doğrudan etkiler ya da tedaviye bağlı olarak stres, kemoterapi, radyoterapi, ağrı, yorgunluk, endokrinopati veya organ hasarı ile dolaylı yoldan etkiler. Kanser aynı zamanda uyku-uyanıklık döngüsünün normal sirkadiyen ritmini bozarak uykuyu etkiler. Ancak bu konuyu açıklayan mekanizmalar yetersizdir. Sirkadiyen ritimler fizyolojik ve davranışsal süreçlerin biyolojik döngüsüdür. Uyku bozukluğu, çocuk ve adölesanlarda fizyolojik büyüme, endokrin sistem, doğal öldürücü hücre ve sitokin aktivitesinin bozulması sonucunda davranışsal ve bilişsel sorunlara neden olmakta ve çocukların yaşam kalitesini azaltmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Kanser, Uyku Bozukluğu.

Abstract

Sleep Disorders In Childhood Cancers

Background: The diagnosis of cancer, chemotherapy, radiotherapy and surgical treatment cause sleep disorders in the short and long term. In children with cancer, sleep disorders are reported between 12.4-31%. Sleep plays a fundamental role in the psychological health, neurocognitive ability and health-related quality of life. It is more important in children with pain, anxiety and emotional stress. Both disease and treatment-related physical and emotional disorders and the mechanism of coping affect sleep. Homeostatic, cardio-respiratory, neurological and behavioral mechanisms playing role in sleep regulation and circadian rhythm disturbance cause sleep disorders in children with cancer. The causes of sleep disorders were determined to be hunger, nausea, vomiting, frequent needing to use the bathroom, nightmares, fatigue, pain, drug treatment, hospital admission and noise and light in the hospital. It has also been reported that the use of steroids in some patients sleep disorders. Cancer can have either direct effects on sleep whereby the physical presence of a tumour causes brain injury, or indirect effects, including those due to treatment stress, neurosurgery, hydrocephalus, chemotherapy, cranial radiation therapy, pain, fatigue, endocrinopathies or organ damage. Cancer also affects sleep by disrupting the normal circadian rhythm of the sleep-wake cycle. But the mechanisms that explain this issue are insufficient. Circadian rhythms are biological cycles of physiological and behavioral processes. Sleep disorders reduce the quality of life for children and lead to behavioral and cognitive problems as a result of the deterioration of physiological growth, endocrine system, natural killer cell and cytokine activity in children and adolescents.

Geliş tarihi: 20.10.2017

Kabul tarihi: 01.01.2018

Uyku, ruh sağlığı, nörobilişsel yetenek ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde önemli rol oynamaktadır. Ağrısı, anksiyetesi ve emosyonel stresi olan çocuklarda ise daha önemli bir yere sahiptir (Walter, Nixon, Davey, Downie ve Horne, 2015). Kanser tanısı, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedaviler kısa ve uzun dönemde uyku bozukluğuna neden olmaktadır (Clanton ve ark., 2011; Kaleyas, Manley ve Kothare, 2012; Walter ve ark., 2015). Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı DSM-5 tanı kriterine göre uyku bozukluğu çocuklarda bakım verenin yardımı olmadan uykuyu başlatmakta ve sürdürmekte ve yeniden uyumakta güçlük olarak tanımlanmaktadır (Köroğlu, 2013). Kemoterapi alan adölesanlarda sağlıklı adölesanlara göre daha fazla uyku ve uyanıklık bozuklukları görüldüğü (Erickson ve ark., 2013; Walter ve ark., 2015), uyku kalitesi ve uyku hijyeninin daha kötü olduğu bildirilmektedir (Walker, Johnson, Miaskowski, Lee ve Gedaly-Duff, 2010). Uyku ve uyanıklık bozukluklarının adölesanlarda kemoterapiden sonraki 1 hafta içinde görülmeye başlandığı (Erickson ve ark., 2013), kanserli çocukların %12.4-31'inin uyku bozukluğu yaşadığı görülmektedir (Bal Yılmaz, Karayağız Muslu, Taş, Başbakkal ve Kantar, 2009; Collins ve ark., 2000; Yeh, Wang, Chiang, Lin ve Chien, 2009).

Uyku Bozukluğuna Neden Olan Faktörler

Hem hastalık hem de tedavi ile ilişkili fiziksel ve emosyonel bozukluklar ve başa etme mekanizması uykuyu etkilemektedir (Walter ve ark., 2015; Zhou ve Recklitis, 2014). Uyku düzenlenmesinde rol oynayan homeostatik, kardiy-respiratuar, nörolojik ve davranışsal mekanizmalar ve sirkadiyen ritmin bozulması kanserli çocuklarda uyku bozukluğuna neden olmaktadır (Walter ve ark., 2015). Uykusuzluğun nedenleri açlık, bulantı, kusma, sık tuvalete gitme (Erickson ve ark., 2013; Olson, 2014), kabuslar (Erickson ve ark., 2013; Wright, 2011), yorgunluk, ağrı (Erickson ve ark., 2013; Olson, 2014; Walter ve ark., 2015; Wright, 2011), ilaç tedavisi, hastaneye yatış ve hastanedeki gürültü ve ışık (Walter ve ark., 2015) olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bazı hastalarda steroid kullanımının da uykusuzluğa neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 1) (Erickson ve ark., 2013; Olson, 2014; Walter ve ark., 2015; Wright, 2011).

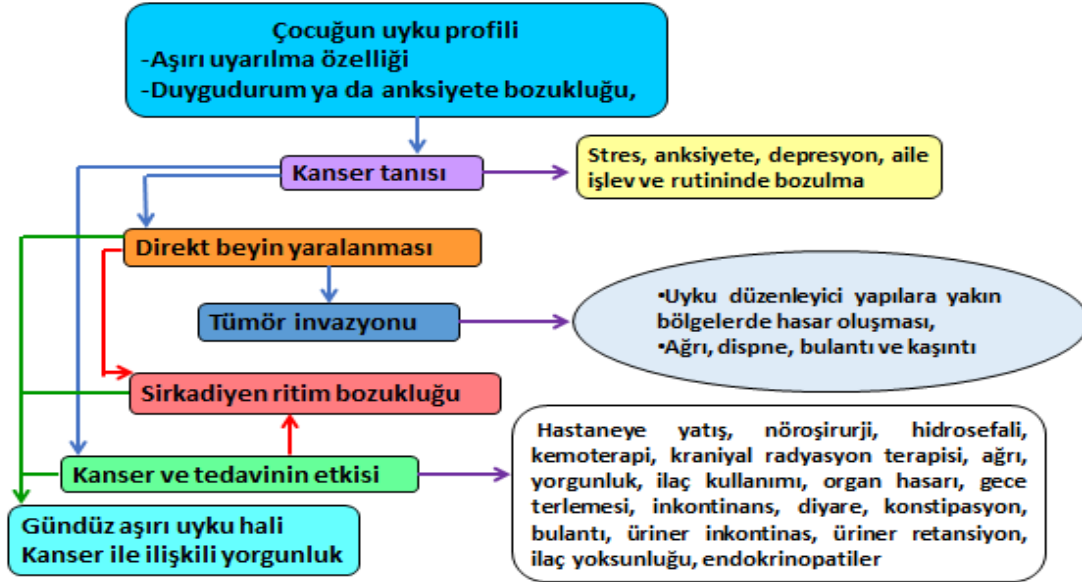
Uyku, Melatonin ve Kanser İlişkisi

Kanser uykuyu ya tümöre bağlı beyin hasarı ile doğrudan etkiler ya da tedaviye bağlı olarak (özellikle steroid) stres, kemoterapi, radyoterapi, ağrı, yorgunluk, endokrinopati veya organ hasarı ile dolaylı yoldan etkiler. Kanser aynı zamanda uyku-uyanıklık döngüsünün normal sirkadiyen ritmini bozarak uykuyu etkiler. Kanser ile ilişkili sirkadiyen ritim değişikliğine neden olan mekanizmanın, hipotalamik yaralanma sonucunda hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin değişmesi ya da suprakiazmatik çekirdekte fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmektedir. Ancak bu konuyu açıklayan mekanizmalar yetersizdir. Sirkadiyen ritimler fizyolojik ve davranışsal süreçlerin biyolojik döngüsüdür (Walter ve ark., 2015). Hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerinde bulunan biyolojik saat tarafından kontrol edilir (Blazejova, Illnerova, Hajek ve Nevsimalova, 2008; Walter ve ark., 2015).

* Araş. Gör. Dr., Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, ** Yard. Doç. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, İzmir, E-mail: gulcinozalp@gmail.com

Sirkadiyen ritim kan basıncı, hormon salınımı, vücut ısısı ve uyku-uyanıklık döngüsü gibi süreçleri düzenler (Blazejova ve ark., 2008; Walter ve ark., 2015). Bu nedenle, sirkadiyen ritim bozulması uyku bozukluğuna yol açmaktadır (Walter ve ark., 2015). Melatonin ve kortizol düzeyleri sirkadiyen ritmi göstermektedir (Keijzer ve ark., 2011; Sniecinska-Cooper ve ark., 2015; Şener, 2010).

Melatonin hormonu özellikle karanlıkta epifiz bezinde endojen olarak salgılanan indolamindir (Bruni ve ark., 2015; Carrillo-Vico ve ark., 2006; Çam ve Erdoğan, 2003; Jan, Tai, Hahn ve Rothstein, 2001; Ravindra, Lakshmi ve Ahuja, 2006; Sniecinska-Cooper ve ark., 2015; Şener, 2010). Melatonin ayrıca retina, böbrek, gastrointestinal sistem ve immün sistem hücrelerinde de salgılanmaktadır (Szczezanik, 2007). Melatonin hormonu epifiz hücrelerinin ışığa duyarlı olması sonucunda salgılanmaktadır. Melatonin sentezi karanlıkta artmakta, aydınlıkta baskılanmaktadır (Blazejova ve ark., 2008; Bruni ve ark., 2015; Jan ve ark., 2001; Ravindra ve ark., 2006).



Şekil 1. Uyku Bozukluğunun Nedeni

Kaynak: Walter ve ark., 2015 (yazardan izin alınmıştır)

Melatonin plazma düzeyi yaşın artmasıyla hızlı yükselir ve ortalama 3-5 yaş civarında en üst düzeye ulaşır ve puberteden önce azalır. Puberteden 35-40 yaşlarına kadar bu değerler sabit kalır ve ileri yaşlarda azalır (Çam ve Erdoğan, 2003; Şener, 2010). Melatonin ve kortizol düzeyleri sirkadiyen ritmi etkiler ve uyku/uyanıklık siklusunu düzenler (Bruni ve ark., 2015; Sniecinska-Cooper ve ark., 2015; Şener, 2010). Melatonin ile kortizol salgılanması arasında ilişki bulunmaktadır (Sniecinska-Cooper ve ark., 2015; Şener, 2010). Melatonin ve kortizol düzeyleri birbirinin zıttı yönünde hareket eder. Kortizol uykudan önce saatlerinde düşer, melatonin ise kortizol tam olarak düştükten birkaç saat sonra en üst düzeye çıkar (Şener, 2010). Akşam uykudan önce kortizol düzeyinde artma ve melatonin düzeylerinde azalma uyku bozuklukları oluşmasında rol oynayabilir (Sniecinska-Cooper ve ark., 2015; Şener, 2010). Kanser ve kanser tedavisine bağlı olarak sirkadiyen ritmin bozulması sonucu kortizol salgısı artar, melatonin salgısı azalır ve sonuç olarak uyku bozukluğu gelişebilir (Şener, 2010).

Melatonin akşamları kan damarlarının genişlemesine ve ısı kaybına neden olarak vücudu uykuya hazırlar (Blazejova ve ark., 2008). Melatonin yalnızca etkili bir antioksidan değil aynı zamanda primer sirkadiyen düzenleyicilerden biridir (Blazejova ve ark., 2008; Bruni ve ark., 2015; Ravindra ve ark., 2006; Walter ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda kanserli çocuklarda melatonin sentezinin azaldığı gösterilmiştir (Jan ve ark., 2001; Walter ve ark., 2015). Özellikle beyin tümörü olan çocuklarda uyku bozukluğu daha fazla görülmektedir (Jan ve ark., 2001; Rosen ve Brand, 2011). Rosen ve Brand'in (2011) kanserli çocuklarla yaptıkları çalışmalarında da beyin tümörü olan çocuklarda uyku probleminin daha fazla (%80) olduğu ve en fazla (%60) gündüz aşırı uyku görüldüğü belirlenmiştir.

Kanserli hastalarda melatonin tedavisinin ciddi yan etkisi olmadığı (Bruni ve ark., 2015; Jan ve ark., 2001; Ravindra ve ark., 2006) ve melatonin tedavisi verilen olgularda uyku bozukluğunun iyileştiği bildirilmiştir (Jan ve ark., 2001).

Melatonin ve Kanser İlişkisi

Melatonin sirkadiyen ritmi koruyup ayarlamak, uyku siklusunu düzenlemenin dışında apoptozu uyarak kanser hücrelerinin artışı ve kanser oluşumunu engellemek, hücre yenilenmesini sağlamak, immün sistemi güçlendirmek ve antioksidan özelliği ile sitostatik etki göstermek gibi vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev almaktadır (Bruni ve ark., 2015; Carrillo-Vico ve ark., 2006; Çam ve Erdoğan, 2003; Lissoni, 2002; Ravindra ve ark., 2006; Szczezanik, 2007; Şener, 2010).

Son yıllarda melatonin ve immün sistem arasında ilişki olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Carrillo-Vico ve ark., 2006; Irwin, Clark, Kennedy, Gillin ve Ziegler, 2003; Lissoni, 2002; Szczezanik, 2007). Melatoninin hemapoezis ve melatonin reseptörleri aracılığı ile immün sistem hücrelerinin üretimini düzenlediği düşünülmektedir. Melatoninin sitokin üretimini, fagositozu ve doğal öldürücü (natural killer-NK) hücre sayısının artırdığı gösterilmiştir (Szczezanik, 2007). Yapılan çalışmalarda geceleri melatonin düzeyi ve immün yanıtın artması arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Melatoninin en üst düzeye ulaştığı gece saatlerinde granülosit ve makrofaj için progenitor hücrelerin çoğalması arasında yakın ilişki bulunmaktadır (Carrillo-Vico ve ark., 2006; Szczezanik, 2007). Yapılan bazı çalışmalarda melatoninin doğal öldürücü hücre sayısının artırdığı ve sitokin gibi immün mediatörleri etkilediği (Carrillo-Vico ve ark., 2006), bazı çalışmalarda ise melatonin uygulanan insanlarda doğal öldürücü hücre aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Szczezanik, 2007). Lissoni'nin (2002) çalışmasında ise melatonin verilen kanserli yetişkin hastalarda trombositopeni ve lenfositopeni sıklığının azaldığı bildirilmiştir.

Sonuç

Yaklaşık olarak tüm çocukluk çağı kanser hastalarının dörtte üçü hayatta kalmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinden hayatta kalan çocuklarda geç dönemde birçok problem yaşanmaktadır. Bu problemlerden biri olan uyku bozukluğunun prevalansı gittikçe artmaktadır (Kalevayas ve ark., 2012). Uyku bozukluğu tanı ve tedaviden yıllar sonra bile devam edebilmektedir (Clanton ve ark., 2011; Finnegan,

Campbell ve Ferrans, 2010; Kaleyias ve ark., 2012; Walter ve ark., 2015; Zhou ve Recklitis, 2014). Clanton ve arkadaşları (2011) çocukluk çağı kanserlerinden hayatta kalan yetişkinlerle yaptıkları çalışmalarında uyku problemlerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Zhou ve Recklitis'in (2014) çocukluk çağı kanserinden hayatta kalan yetişkinler ile yaptıkları çalışmalarında yetişkinlerin %28'inde uyku bozukluğu olduğu saptanmıştır. Mandrell ve arkadaşlarının (2012) beyin tümöründen hayatta kalan 31 çocuk ile yaptıkları çalışmalarında çocukların 18'inde uyku apnesi, 4'ünde hipersomnia, 3'ünde narkolepsi saptanmıştır. Çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalan çocuklarda, uyku apnesi sık görülmekte olup, yaşam kalitesi ve okul performansı üzerine olumsuz etkileri mevcuttur (Ruble, Georg, Gallicchio ve Gamaldo, 1996). Yoon ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında da, çocukluk çağı kanserlerinden sağ kalanlarda kısa süreli uyku prevelansının yüksek olduğu, yaşam kalitesinin azalmasına yol açtığı ve gelecekte görülebilecek komplikasyon riskini attırdığı belirtilmektedir.

Birçok immün sistem parametreleri insan kanında 24 saatlik süre boyunca sistematik dalgalanmalar gösterir. Gece boyunca T-hücreleri ve pro-inflamatuar interlökin-12 (IL-12) gibi sitokinler pik seviyeye ulaşırken, gündüz sitotoksik efektör lökositler ve anti-inflamatuar sitokinler (IL-10) pik seviyeye ulaşır. Bu zamansal değişimler uyku ve sirkadiyen sistemin kombine etkisinden kaynaklanmaktadır. Sempatik sistem ve kortizol düzeyleri gece boyunca sirkadiyen ritmi gösterir ve uyku ile baskılanır. Böylece sirkadiyen sistem ve uyku, endokrin ve immün sistemi düzenler (Lange, Dimitrov ve Born, 2010). Bu nedenle uyku bozukluğu ile sitokin ve doğal öldürücü hücre yanıtının azalması arasında ilişki bulunmaktadır (Irwin ve ark., 2003). Irwin ve arkadaşlarının (2003) uyku bozukluğu olan hastalarla yaptıkları çalışmada hastalarda gece doğal öldürücü hücre tepkisinde azalma olduğu bildirilmiştir.

Uyku sağlık ve iyilik halinin en önemli göstergesidir. Uyku bozukluğu, çocuk ve adölesanlarda fizyolojik büyüme, endokrin sistem, doğal öldürücü hücre ve sitokin aktivitesinin bozulması sonucunda davranışsal ve bilişsel sorunlara neden olmakta (McCulloch, Hemsley ve Kelly, 2013) ve çocukların yaşam kalitesini azaltmaktadır (Clanton ve ark., 2011; Finnegan ve ark., 2010; Kaleyias ve ark., 2012; Walter ve ark., 2015; Zhou ve Recklitis, 2014). Kanserli hastalarda çalışmalarda da belirtildiği gibi uyku, birçok faktörle ilişkili olup, ağrı, yorgunluk, depresyon gibi semptomların görülmesine de neden olmaktadır. Özellikle uyku bozuklukları ve kanserle ilişkili yorgunluk arasında güçlü bir ilişki vardır ve genellikle de beraber görülmektedir (Roscoe ve ark., 2007). Kanserle ilişkili yorgunluğun yanı sıra, pediatrik hastalarda görülen ağrının en sık nedeni de uyku problemidir. Uyku-yorgunluk ilişkisi, bu ilişkinin fizyolojik ve psikolojik mekanizmalarının çalışılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (Allen, Graef, Ehrentraut, Tynes ve Crabtree, 2016). Jacobs ve arkadaşları (2016) kanserli adölesanlarda uyku ve yorgunluğu masajın iyileştirdiğini saptamışlardır. Nakamura ve arkadaşları (2013) kanserden sağ kalanlarda uyku bozukluklarının azaltılmasında, sağlık problemlerinin iyileşmesinde mental eğitimin gücüne odaklanan, farkındalık, dikkat, niyet ve tutumu kolaylaştıran uyku odaklı beyin-beden girişimlerinin etkili olduğunu saptamışlardır.

Ayrıntılı bir öykü ile çocuğun uyku problemi değerlendirilmelidir. Kanser tanısı öncesinde uyku problemi olup olmadığı, eşlik eden psikiyatrik bozukluk varlığı, tedavi ile ilişkili yeni başlayan uyku problemleri, ailede var olan uyku bozuklukları (huzursuz bacak sendromu, sirkadiyen ritim bozuklukları, vb.), kraniyal radyasyon tedavisi alan çocuklarda endokrinopatilerin ve çocuk ve ailenin uyku hijyeninin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Kaleyias ve ark., 2012). Uyku bozukluklarının nedeninin anlaşılabilmesi için eşlik eden semptomların da değerlendirilmesi, kanserli çocuklar için önemli veriler sağlayacak olup, var olan semptomlara yönelik girişimlerde bulunulmasını kolaylaştıracaktır. Farmakolojik girişimlerin yanı sıra, nonfarmakolojik girişimlerle uyku kalitesini arttırmaya yönelik çalışmaların planlanması önerilmektedir.

Kaynakça

- Allen, J. M., Graef, D. M., Ehrentraut, J. H., Tynes, B. L., & Crabtree, V. M. (2016). Sleep and pain in pediatric illness: A conceptual review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22(11), 880-893.
- Bal Yılmaz, H., Karayağız Muslu, G., Taş, F., Başbakkal, Z., & Kantar, M. (2009). Çocukların kansere bağlı yaşadıkları semptomlar ve yorgunluğa ebeveyn bakışı. *Türk Onkoloji Dergisi*, 24(3), 122-127.
- Blazejova, K., Illnerova, H., Hajek, I., & Nevsimalova, S. (2008). Circadian rhythm in salivary melatonin in narcoleptic patients. *Neuroscience Letters*, 437(2), 162-164.
- Bruni, O., Alonso-Alconada, D., Besag, F., Biran, V., Braam, W., Cortese, S., ve ark. (2015). Current role of melatonin in pediatric neurology: Clinical recommendations. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(2), 122-133.
- Carrillo-Vico, A., Reiter, R. J., Lardone, P. J., Herrera, J. L., Fernández-Montesinos, R., Guerrero, J. M., & Pozo, D. (2006). The modulatory role of melatonin on immune responsiveness. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 7(5), 423-431.
- Clanton, N. R., Klosky, J. L., Li, C., Jain, N., Srivastava, D. K., Mulrooney, D., ve ark. (2011). Fatigue, vitality, sleep and neurocognitive functioning in adult survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*, 117(11), 2559-2568.
- Collins, J. J., Byrnes, M. E., Dunkel, I. J., Lapin, J., Nadel, T., Thaler, H. T., ve ark. (2000). The measurement of symptoms in children with cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 19(5), 363-377.
- Çam, A., & Erdoğan, M. F. (2003). Melatonin. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 56(2), 103-112.
- Erickson, J. M., MacPherson, C. F., Ameringer, S., Baggott, C., Linder, L., & Stegenga, K. (2013). Symptoms and symptom clusters in adolescents receiving cancer treatment: A review of the literature. *International Journal of Nursing Studies*, 50(6), 847-869.
- Finnegan, L., Campbell, R. T., & Ferrans, C. E. (2009). Symptom cluster experience profiles in adult survivors of childhood cancers. *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(2), 258-269.
- Irwin, M., Clark, C., Kennedy, B., Gillin, J. C., & Ziegler, M. (2003). Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain, Behavior, and Immunity*, 17(5), 365-372.
- Jacobs, S., Mowbray, C., Cates, L. M., Baylor, A., Gable, C., Skora, E., ve ark. (2016). Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *Journal of Clinical Oncology*, (63), 880-886.
- Jan, J. E., Tai, J., Hahn, G., & Rothstein, R. R. (2001). Melatonin replacement therapy in a child with a pineal tumor. *Journal of Child Neurology*, (16), 139-140.
- Kaleyias, J., Manley, P., & Kothare, S. V. (2012). Sleep disorders in children with cancer. *Seminars in Pediatric Neurology*, 19(1), 25-34.
- Keijzer, H., Smits, M. G., Peeters, T., Looman, C. W. N., Endenburg, S. C., & Gunnewiek, J. M. T. K. (2011). Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. *Clinica Chimica Acta*, 412(17-18), 1616-1620.
- Köroğlu, E. (2013). Uyku-uyanıklık bozuklukları. İçinde *DSM-5 Tanı Ölçütleri Başvuru El Kitabı* (5. Baskı, sy. 185-186). Ankara: HYB Yayıncılık.
- Lange, T., Dimitrov, S., & Born, J. (2010). Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193, 48-59.
- Lissoni, P. (2002). Is there a role for melatonin in supportive care? *Supportive Care in Cancer*, 10(2), 110-116.

- Mandrell, B. N., Wise, M., Schoumacher, R. A., Pritchard, M., West, N., Ness, K. K., et al. (2012). Excessive daytime sleepiness and sleep-disordered breathing disturbances in survivors of childhood central nervous system tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, 58(5), 746–51.
- McCulloch, R., Hemsley, J., & Kelly, P. (2013). Symptom management during chemotherapy. *Pediatrics and Child Health*, 24(4), 166–171.
- Nakamura, Y., Lipschitz, D. L., Kuhn, R., Kinney, A. Y., & Donaldson, G. W. (2013). Investigating efficacy of two brief mind-body intervention programs for managing sleep disturbance in cancer survivors: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Cancer Survivorship*, 7(2), 165–182.
- Olson, K. (2014). Sleep-related disturbances among adolescents with cancer: A systematic review. *Sleep Medicine*, 15(5), 496–501.
- Ravindra, T., Lakshmi, N. K., & Ahuja, Y. R. (2006). Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian Journal of Medical Sciences*, 60(12), 523–535.
- Roscoe, J. A., Kaufman, M. E., Matteson-Rusby, S. E., Palesh, O. G., Ryan, J. L., Kohli, S., ve ark. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Cancer*, 12(suppl 1), 35–42.
- Rosen, G., & Brand, S. R. (2011). Sleep in children with cancer: Case review of 70 children evaluated in a comprehensive pediatric sleep center. *Supportive Care in Cancer*, 19(7), 985–994.
- Ruble, K., Georg, A., Gallicchio, L., & Gamaldo, C. (1996). Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 14(5), 1526–1531.
- Sniecinska-Cooper, A. M., Iles, R. K., Butler, S. A., Jones, H., Bayford, R., & Dimitriou, D. (2015). Abnormal secretion of melatonin and cortisol in relation to sleep disturbances in children with Williams syndrome. *Sleep Medicine*, 16(1), 94–100.
- Szczepanik, M. (2007). Melatonin and its influence on immune system. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 58(suppl 6), 115–124.
- Şener, G. (2010). Karanlığın hormonu: Melatonin. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14(3), 112–120.
- Walker, A. J., Johnson, K. P., Miaskowski, C., Lee, K. A., & Gedaly-Duff, V. (2010). Sleep quality and sleep hygiene behaviors of adolescents during chemotherapy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6(5), 439–444.
- Walter, L. M., Nixon, G. M., Davey, M. J., Downie, P. A., & Horne, R. S. C. (2015). Sleep and fatigue in pediatric oncology: A review of the literature. *Sleep Medicine Reviews*, 24, 71–82.
- Wright, M. (2011). Children receiving treatment for cancer and their caregivers: a mixed methods study of their sleep characteristics. *Pediatric Blood Cancer*, (56), 638–645.
- Yeh, C. H., Wang, C. H., Chiang, Y. C., Lin, L., & Chien, L. C. (2009). Assessment of symptoms reported by 10- to 18-year-old cancer patients in Taiwan. *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(5), 738–746.
- Yoon, H., Yang, J. J., Song, Lee Minkyoo, H., Lee, K., Lee, S., ve ark. (2015). Short sleep duration and its correlates among cancer survivors in Korea: The Korea National Health and Nutrition Examination Surveys, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 4705–4710.
- Zhou, E. S., & Recklitis, C. J. (2014). Insomnia in adult survivors of childhood cancer: A report from project REACH. *Supportive Care in Cancer*, 22(11), 3061–3069.