

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA
PULMONER REHABİLİTASYONUN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Fzt. Zeynep ARIBAŞ

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2015**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA
PULMONER REHABİLİTASYONUN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Fzt. Zeynep ARIBAŞ

**Kardiopulmoner Rehabilitasyon Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE**

**ANKARA
2015**

ONAY SAYFASI

Anabilim Dalı :Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
 Program :Kardiopulmoner Rehabilitasyon
 Tez Başlığı :Hematopoietik Kök Hücre Nakil Alıcılarında Pulmoner
 Rehabilitasyonun Etkilerinin Araştırılması
 Öğrenci Adı-Soyadı :Zeynep ARIBAŞ
 Savunma Sınavı Tarihi :20.Mart.2015

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Hülya ARIKAN (Hacettepe Üniversitesi) 
 Tez danışmanı: Prof. Dr. Deniz İNAL İNCE (Hacettepe Üniversitesi) 
 Üye: Prof. Dr. Ayşe KARADUMAN (Hacettepe Üniversitesi) 
 Üye: Prof. Dr. Sema SAVCI (Dokuz Eylül Üniversitesi) 
 Üye: Doç. Dr. Meral BOŞNAK GÜÇLÜ (Gazi Üniversitesi) 

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.


 Prof. Dr. Ersin FADILIOĞLU
 Müdür

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili danışmanım Prof. Dr. Deniz İnal İnce'ye teşekkür ederim.

Araştırma süresince değerli bilgilerini, deneyimlerini ve desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü, Prof. Dr. Hülya Arıkan ve Prof. Dr. Sema Savcı'ya katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışmanın yapılabilmesi için tüm olanakları sunan Gazi Üniversitesi Kemik İliği Nakil Ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında tüm içtenliği ile her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen Müşerref Karadallı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmam boyunca maddi ve manevi her türlü desteği esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan sevgili eşim İlker Arıbaş ve aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Arıbaş, Z., Hematopoietik Kök Hücre Nakil Alıcılarında Pulmoner Rehabilitasyonun Etkilerinin Araştırılması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2015. Bu çalışmanın amacı hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında nakil süresince uygulanan pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyonları, solunum ve iskelet kas kuvveti, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılmasıydı. Çalışmaya 33 hasta dahil edildi. Olgular randomize iki gruba ayrıldı. Tedavi grubundaki hastalara inspiratuar kas eğitimi, mobilizasyona ek olarak aerobik egzersiz eğitimi ve kuvvet eğitimi uygulandı. Kontrol grubunda bulunan tüm hastalar yürüyüşten oluşan standart mobilizasyon programı ve insentif spirometre egzersizleri ile takip edildi. Bireylerin solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, periferik kas kuvveti, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite düzeyi, dispne algılaması, ve yorgunluk algılaması değerlendirildi. Çalışmanın sonucunda pulmoner rehabilitasyon grubunda fonksiyonel kapasite, solunum ve iskelet kas kuvveti değişmedi ($p>0.05$). Kontrol grubunda fonksiyonel kapasite, solunum ve kas kuvveti istatistiksel olarak anlamlı azaldı ($p<0.05$). Sonuç olarak hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında pulmoner rehabilitasyon fonksiyonel kapasiteyi korumaktadır. Hastalara nakil süresince pulmoner rehabilitasyon uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: pulmoner rehabilitasyon, hematopoietik kök hücre nakli

ABSTRACT

Aribaş, Z., Effects of Pulmonary Rehabilitation on Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Health Sciences Institute, Cardiopulmonary Rehabilitation Program, PhD. Thesis, Ankara, 2015. The purpose of this study is to investigate the effects of pulmonary rehabilitation on pulmonary functions, respiratory and muscle strength, functional capacity and quality of life in hematopoietic stem cell transplantation recipients. Thirty three patients were included in this study. These patients were randomized into two groups. Training group followed a program consists of inspiratory muscle training, in addition to mobilisation aerobic exercise training and strength training. Control group were offered the standard mobilization program and incentive spirometry exercises. Pulmonary functions, respiratory muscle strength, functional exercise capacity, peripheral muscle strength, quality of life, physical activity level, dyspnea perception and fatigue were assessed. Results showed that in pulmonary rehabilitation group pulmonary functions, respiratory and peripheral muscle strength didn't change ($p>0.05$). In control group functional exercise capacity, respiratory and peripheral muscle strength decreased statistically significant ($p<0.05$). In conclusion pulmonary rehabilitation preserves functional capacity in hematopoietic stem cell transplantation recipients. Pulmonary rehabilitation should be offered to these patients during transplantation.

Key Words: pulmonary rehabilitation, hematopoietic stem cell transplantation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoitik Kök Hücre Nakli	3
2.2. Hematopoitik Kök Hücre Biyolojisi	4
2.3. Hematopoitik Kök Hücre Kaynakları	4
2.3.1. Kemik İliği	4
2.3.2. Periferal Kan	4
2.3.3. Kordon Kanı	5
2.4. Donör Kaynağına Göre Hematopoitik Kök Hücre Nakli	5
2.5. Kök Hücrenin Alınma Yerine Göre Nakiller	6
2.6. Hasta ve Donörün Periferik Kök Hücre Nakline Hazırlanmasında Güncel Yaklaşımlar	6
2.6.1. Alıcı-Verici Arasındaki Doku Grupları Uygunluğu	7
2.6.2. Yaş	7
2.6.3. Performans Durumunun Değerlendirilmesi	7
2.6.4. Ko-morbidite	7
2.6.5. Kardiyak Değerlendirme	8
2.6.6. Hepatik Değerlendirme	8
2.6.7. Solunum Sistemi Değerlendirmesi	8
2.6.8. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi	9
2.6.9. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	9

2.6.10. Enfeksiyonlar	9
2.6.11. Psikososyal Durum Değerlendirilmesi	10
2.7. Donör Seçimi ve Değerlendirilmesi	10
2.8. Nakil Aşamaları	11
2.8.1. Mobilizasyon aşaması	11
2.8.2. Kök hücrelerin kemik iliğinden biyopsiyle veya lökoferez ile toplanma aşaması	11
2.8.3. Hazırlama rejimi aşaması	11
2.8.4. Destekleyici tıbbi bakımla kök hücrelerin hastaya verilme aşaması	12
2.9. Nakil sırasında uygulanan enfeksiyon profilaksisi	12
2.10. Greft-versus-host hastalığı	13
2.11. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikasyonlar	14
2.11.1. Pulmoner Komplikasyonlar	14
2.11.2. Graft Versus Host Hastalığı dışı erken dönem komplikasyonlar	15
2.11.3. Egzersiz kapasitesinin azalması	16
2.11.4. Yorgunluk	16
2.12. Geç Komplikasyonlar, Etkilenen Organ Sistemleri ve Risk Faktörleri	17
2.12.1. Kronik Greft-versus-host hastalığı	18
2.12.2. Geç Enfeksiyonlar	19
2.12.3. Pulmoner Geç Komplikasyonlar	19
2.12.4. Hematolojik Geç Komplikasyonlar	21
2.12.5. Endokrin Disfonksiyonlar	21
2.12.6. Kardiovasküler Hastalık	21
2.12.7. Göz Problemleri	22
2.12.8. Kas-İskelet Sisteminin Geç Komplikasyonları	22
2.12.9. Diş Problemleri	23
2.12.10. Genito-Üriner Disfonksiyon	24
2.12.11. Gastrointestinal ve Hepatik Komplikasyonlar	24
2.12.12. Nörolojik Komplikasyonlar	24
2.12.13. Psikososyal Komplikasyonlar	25
2.13. Hematolojik maligniteli hastalarda fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları	25

3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Bireyler	27
3.2. Yöntem	28
3.2.1. Olguların Değerlendirilmesi	28
3.2.2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Ölçeği	28
3.2.3. Karnofsky Performans Ölçeği	29
3.2.4. Nefes Darlığı Algılaması	29
3.2.5. Solunum Fonksiyon Testi	29
3.2.6. Solunum Kas Kuvveti	30
3.2.7. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesi	30
3.2.8. Periferik Kas Kuvveti	31
3.2.9. Fiziksel Aktivite Düzeyi	31
3.2.10. Yorgunluk	31
3.2.11. Depresyon	32
3.2.12. Yaşam Kalitesi	32
3.3. Pulmoner Rehabilitasyon Programı	33
3.3.1. İspiratuar Kas Eğitim Programı	33
3.3.2. Aerobik Egzersiz Programı	33
3.3.3. Alt Ekstremitte Kuvvetlendirme Programı	34
4. BULGULAR	36
4.1. Bireyler ve Değerlendirme Sonuçları	36
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	60
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	
Ek 2: Aydınlatılmış Onam Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

6DYT	altı dakika yürüme testi
ATS	Amerikan Toraks Derneği
BKİ	Beden kitle indeksi
BO	bronşiolitis obliterans
BOOP	organize Pnömoni ile Birlikte Bronşiolitis Obliterans
CMV	sitomegalovirüs
DLCO	difüzyon kapasitesi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	Avrupa Kanser Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi
ERS	Avrupa Solunum Derneği
FEF _{%25-75}	zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
FEV	Zorlu ekspiratuvar volüm
FEV ₁	birinci saniyesindeki zorlu ekspirasyon volümü
FVC	zorlu vital kapasite
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor
GM-CSF	granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör
GvHH	greft-versus-host hastalığı
HLA	doku uygunluk kompleksine
HRCT	bilgisayarlı tomografi
MADÖ	Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği
MEP	maksimum statik ekspiratuvar basınç
MİP	Maksimum inspiratuvar basınç
MMRC	Modified Medical Research Council
MUGA	radyonüklid anjiyografi
PEF	tepe akım hızı
RT	radyoterapi
VOD	venooklüziv hastalık
YŞÖ	Yorgunluk Şiddet Ölçeği

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Tedavi ve kontrol grubu hastalarının dağılımı	36

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Hematopoitik kök hücre nakli endikasyonu olan hastalıklar	3
2.2. Kök hücre nakli sonrası pulmoner komplikasyonlar.	14
2.3. Bazı pulmoner komplikasyonların sıklığı, mortalite hızı ve görülme zamanı	15
2.4. Kronik GVHH'da en sık etkilenen organ ve dokular.	18
4.1. Tedavi ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması	37
4.2. Tedavi ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımının karşılaştırılması	37
4.3. Tedavi ve kontrol gruplarının tanı dağılımlarının karşılaştırılması	37
4.4. Tedavi ve kontrol gruplarının hastalık sürelerinin karşılaştırılması	38
4.5. Tedavi ve kontrol gruplarının ECOG ve Karnofsky Performans ölçekleri puanlarının karşılaştırılması	38
4.6. Tedavi ve kontrol gruplarının nakil yaşlarının karşılaştırılması	38
4.7. Tedavi ve kontrol gruplarının nakil tipi karşılaştırılması	39
4.8. Tedavi ve kontrol gruplarının donör tiplerinin karşılaştırılması	39
4.9. Tedavi ve kontrol gruplarının donör cinsiyetlerinin karşılaştırılması	39
4.10. Tedavi ve kontrol gruplarının akut GvHH görülme oranlarının karşılaştırılması	39
4.11. Tedavi ve kontrol gruplarının nakil öncesi uygulanan kemoterapi sayılarının karşılaştırılması	39
4.12. Tedavi ve kontrol gruplarının sigara öykülerinin karşılaştırılması	40
4.13. Tedavi ve kontrol gruplarının sigara maruziyetinin karşılaştırılması	40
4.14. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi aktivite sırasındaki nefes darlığının karşılaştırılması	40
Tablo	Sayfa
4.15. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi MMRC puanlarının karşılaştırılması	41
4.16. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması	41

4.17. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	42
4.18. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi altı dakikalık yürüme testi değerlerinin karşılaştırılması	43
4.19. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi el kavrama ve quadriceps femoris kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması	43
4.20. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ölçülen fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması	44
4.21. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarının karşılaştırılması	44
4.22. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi Montgomery Åsberg Depresyon Ölçeği puanlarının karşılaştırılması	45
4.23. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi EORTC yaşam kalitesi ölçeği puanlarının karşılaştırılması	45
4.24. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi değerlerinin karşılaştırılması	46
4.25. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerlerinin karşılaştırılması	46
4.26. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası uygulanan 6 dakika yürüme testi fark değerlerinin karşılaştırılması	47
4.27. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 6DYT mesafesi ve %6 DYT değerlerinin karşılaştırılması	47
4.28. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması	48
4.29. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası el kavrama ve quadriceps femoris kas kuvvetlerinin karşılaştırılması	48
4.30. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması	49
4.31. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarının karşılaştırılması	49
4.32. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği puanlarının karşılaştırılması	49

4.33. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası EORTC yaşam kalitesi ölçeği değerlerinin karşılaştırılması	50
---	----

1. GİRİŞ

Hematopoitik kök hücre nakli; bir dizi iyi ve habis hematolojik hastalık ve kemik iliği yetmezlik sendromlarını iyileştirmek için kullanılan bir tedavi şeklidir (1). Hastanın (alıcı) veya bir donörün (verici) kemik iliğinden veya periferik kanından kök hücrelerin toplanarak saklandığı ve intravenöz infüzyonla hastaya nakledildiği süreçtir (2).

Hematopoitik kök hücre nakli, özellikle de allojeneik nakiller, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Aplazi sırasında veya şiddetli nötropeni olduğunda hastaların hepafiltreli, özel havalandırılmış ortamlarından çıkmalarına birkaç hafta izin verilmez. Hematopoitik kök hücre nakli yapılan hastaların sağlık durumu, bu dönemde aldıkları yüksek doz kemoterapinin etkisiyle ciddi şekilde kötüleşir. Sağlık durumundaki bu kötüleşme hastaların yaşantılarını her yönde etkiler ve bu etki tedaviden sonraki uzun yıllarda bile hissedilebilir. Yüksek doz kemoterapi ve sonrası hematopoitik kök hücre nakli sonrasında fiziksel aktivitenin belirgin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. Tam olarak nedeni anlaşılmamış olmasına rağmen fiziksel inaktivite, fiziksel dekonduasyon, kas kütesinin kaybı, kuvvet ve enduransın azalmasına yetecek kadar uzun devam edebilir (3). Nakil sürecinin psikolojik yükü çok fazladır. Ayrıca hastaların %50'sinden fazlasında nakilden altı ay sonrasına kadar hala yorgunluk şikâyeti görülmektedir (4). Çalışmalarda tüm bu faktörlerin hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir (4-6).

Kemik iliği nakil alıcılarında sıklıkla kardiopulmoner ve nöromüsküler dekonduasyon, bağışıklık baskılanması, beslenme yetersizliği, mobilite ve günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve kognitif ve dikkat bozuklukları görülür. Proprioepsiyon hissinin ve otonomik tonüsün azalması, nöromüsküler zayıflık ve yüksek riskli ilaçlar, eşlik eden trombositopeni ve/veya azalmış kemik yoğunluğu ile birlikte alıcılarda düşme riskini de artırır.

Hematopoitik kök hücre nakli öncesi ve sonrasında da solunum kas zayıflığı görüldüğünü belirten sınırlı sayıda çalışma vardır (7). Hematopoitik kök hücre nakli sonrasında, solunum fonksiyon testinde anormallikler saptanmasına rağmen (8), solunum veya iskelet kas zayıflıklarını araştıran çalışmalar sınırlıdır. Kovalszki ve arkadaşları hematopoitik kök hücre nakli alıcılarında solunum ve iskelet kas kuvvetin azaldığını göstermişlerdir (9).

Hastanede yatan kanser hastalarının tedavilerinde egzersiz eğitim programlarının etkilerini araştıran ve olumlu sonuçları olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Hematopoietik kök hücre nakli alanındaki tıbbi gelişmelere ek olarak hayatta kalan hasta sayısının giderek artması yaşam kalitesini arttırmakta önemli katkıları olan rehabilitasyonun da giderek önem kazanmasına sebep olmuştur. Günümüzde rehabilitasyon uygulamaları çoğunlukla nakil sonrası döneme odaklanmıştır.

Dimeo ve arkadaşları otolog nakil ve yüksek doz kemoterapi sonrası, hastalarda aerobik egzersiz eğitiminin hematopoez ve fiziksel güç üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermişlerdir (10). Baumann ve arkadaşları da hematopoietik kök hücre nakli süresince hastanede yatan hastalardan egzersiz eğitimi yapılanların standart tedavi alanlara göre kas kuvveti, kardiovasküler endurans, akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinin daha iyi olduğunu göstermişlerdir (11).

Literatür incelendiğinde, hematopoietik kök hücre nakli sonrasında hastalarda aerobik egzersiz kapasitesinin ve kas kuvvetinin azaldığını gösteren çalışmalar sınırlıdır. Bu konulardaki eksiklik nedeniyle bu çalışma planmıştır. Çalışmanın hipotezi, hematopoietik kök hücre nakli süresince uygulanan pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kas kuvveti, solunum fonksiyonları, dispne ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin olumlu olduğudur. Amacımız, hematopoietik kök hücre nakil hastalarına fizyoterapist gözetiminde uygulanan pulmoner rehabilitasyonun hastalar üzerindeki olumlu etkilerini göstermektir.

H0: Hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında pulmoner rehabilitasyonun etkisi yoktur.

H1: Hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında pulmoner rehabilitasyonun etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopietik Kök Hücre Nakli

Kemik iliği veya immün sistemin zarar gördüğü veya bozuk olduğu hematolojik malignensilere sahip hastalara, hematopietik fonksiyonu yeniden kurmak için intravenöz yolla otolog veya allojeneik kök hücrelerin infüzyonuna hematopietik kök hücre nakli denir (12).Çeşitli edinilmiş bozukluklarda ve kalıtsal bozukluklarda hematopietik kök hücre nakli yapılabilmektedir (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Hematopietik kök hücre nakli endikasyonu olan hastalıklar

Edinilmiş Bozukluklar	Kalıtsal Bozukluklar
Malign hastalıklar:	1.Hemoglobinopatiler
1. Akut lenfoblastik lösemi	a.Talasemi major
2. Akut myeloid lösemi	b.Orak hücreli anemi
3. Kronik myeloid lösemi	2.Doğuştan gelen metabolizma bozuklukları
4. Kronik lenfositik lösemi	a.Gaucher hastalığı
5. Myelodisplastik Sendromlar/Myeloproliferatif Neoplazmlar	b.Osteopetrozis
6. Plazma hücre bozuklukları: Multipl miyelom	3.İmmün yetmezlik sendromları
7. Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma	a.Şiddetli kombine immün yetmezlik
8. Solid tümörler: Meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, testis tümörleri, over tümörleri, nöroblastoma	b.Wiskott-Aldrich sendromu
9. Şiddetli aplastik anemi	4.Doğuştan şiddetli aplastik anemi: Fanconi anemisi

2.2. Hematopoietik Kök Hücre Biyolojisi

Kanın hücresel elemanlarını ve immün hücreleri yapılandırıp şekillendiren hücreler, hematopoietik kök hücreler olarak bilinirler. Hematopoietik kök hücreler kanın yenilenmesinde rol alan milyarlarca yeni kan hücresinin üretilmesinde görevlidirler. Hematopoietik kök hücreler, kan ya da kemik iliğinden izole edilen, kendini yenileyebilen, özel hücrelerden ayırt edilebilen ve kemik iliğinden çıkarılarak dolaşımdaki kana mobilize edilebilen, ayrıca apoptoz(hücrelerin zararlı ya dagersiz ise kendi kendine yıkımı olarak adlandırılan bir süreç) olarak adlandırılan programlı hücre ölümüne maruz kalabilen hücrelerdir. Her 10,000-15,000 kemik iliği hücresinin ve dolaşan kan hücrelerinin 1/100,000'inin hematopoietik kök hücre olduğu düşünülmektedir (13).

2.3. Hematopoietik Kök Hücre Kaynakları

2.3.1. Kemik İliği

Hematopoietik kök hücrelerin klasik kaynağı kemik iliğidir. Kırk yıldan daha fazla süredir doktorlar kemik iliği nakli için kök hücre donörlerine anestezi uygulayarak kalça kemiğinden şırınga ile çekerek kök hücre elde etmeyi gerçekleştirdiler. İlikteki her yüzbin hücreden yaklaşık bir tanesi uzun dönem kan şekillendirme kök hücresidir. Diğerleri, stromal hücreler, kan progenetör hücreleri yanı sıra olgun ya da olgunlaşmakta olan beyaz ve kırmızı kan hücrelerinden oluşur (13).

2.3.2. Periferel Kan

Uzun süredir, dolaşımda kök ve progenetör hücrelerinin küçük bir miktarda var olduğu da bilinmektedir. Fakat son 20 yılda araştırmacılar Granulocyte-colony Stimulating Factor (G-CSF) gibi bir sitokinin donöre enjekte edilmesi ile hücrelerin ilikten kana geçerek büyük miktarlarda dolaşımda bulunabileceklerini göstermişlerdir. G-CSF hücre toplanmasından birkaç gün önce donöre enjekte edilir. Mobilize hücreleri toplamak için donörün damarına intravenöz bir katater yerleştirilir ve verici kanı filtreleme sistemine alınarak CD 34⁺(kök hücre) beyaz kan hücreleri içeren mononükleer hücre komponenti alınır ve geri kalan kısım ise donöre kırmızı kan hücreleri olarak geri döner. Toplanan hücrelerin %1,5-10'u gerçek hematopoietik kök

hücrelerdir. Geçen 20 yılda otolog ve allojeneik kemik iliği nakilleri tercihen kemik iliğinden değil periferel dolaşımdan alınan kök hücreler ile gerçekleştirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda hücrelerin periferel toplanmasının donör için hem daha az ağrı oluşturması hem anestezi gerektirmemesi ve hastanede yatışa gerek olmayışı nedeniyle daha kullanışlı olduğu düşünülmüştür. Periferel yolla toplanmış hücreleri alan hastaların direkt kemik iliği alanlara göre daha uzun sağ kalıma sahip olduklarına ve daha çabuk engrafman (kan hücrelerinin bütün tiplerinin yeniden yapılanması) olduklarına dikkat çekilmiştir (13).

2.3.3. Kordon Kanı

Doksanların başında hekimler insan göbek kordonu ve plasentasından alınan kanın zengin bir hematopoitik kök hücre kaynağı olduğunu anlamaya başladılar. Bu doku hamilelik süresince fetusun gelişimini destekler ve doğum sırasında bebekle birlikte alınıp genellikle atılır. Fanconi anemili çocuklarda başarılı ilk umbilikal kordon kanı naklinden sonra bu hücrelerin toplanması ve terapötik olarak kullanımı hızlı bir biçimde gelişmiştir. 1992’de umbilikal kordon kanının toplanmaya başlanmasından beri kordon kanı kaynaklı hematopoitik kök hücreler binlerce hastaya nakil amacıyla uygulanmıştır (13).

2.4. Donör Kaynağına Göre Hematopoitik Kök Hücre Nakli

Donör kaynağına göre hematopoitik kök hücre nakli, otolog, allojeneik ve sinjeneik olmak üzere üç çeşittir (14). Otolog nakil hastanın kendisinden alınan kök hücrelerle yapılır. Allojeneik nakil, hastanın majör doku uygunluk kompleksine (HLA) uyumlu bir kardeştan, HLA uyumlu olmayan aile üyelerinden veya hastayla akrabalığı bulunmayan akraba dışı bir donörden alınan kök hücrelerle uygulanır. Sinjeneik nakil ise, hastaların tek yumurta ikizlerinden alınan kök hücrelerle yapılmaktadır (15). Hematopoitik kök hücre nakillerinde immün sistem diğer organizmaya aktarıldığı için, alıcıya immünolojik özellikler açısından tamamen uygun bir verici bulunması gerekir. Bu uyuma da kardeşler arası nakillerde rastlanabilmektedir (16). Akraba dışı kök hücre nakillerindeki en büyük engeller, greft reddi, şiddetli akut greft-versus-host hastalığı (GvHH), sık enfeksiyon geçirme ve nakille ilişkili mortalitede artışa neden olan gecikmiş immün düzelme olabilmektedir

(17). Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, otolog hematopoietik kök hücre nakline göre daha yüksek oranda nakille ilişkili mortalite ve morbiditeyle birlikte seyretmektedir (18). HLA uyumunun tam olması durumunda alıcı ile vericinin dokuları tam eşleşir ve bu şekilde nakil sonrası komplikasyon gelişme riski en aza indirilebilir. Tam eşleşmeme durumunda ise, immün komplikasyonlar meydana gelir ve allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sonrası problemlere neden olabilir (19). Kronik GvHH allojeneik hematopoietik kök hücre naklinin yaşamsal tehdit oluşturan bir komplikasyonu olup, allojeneik hematopoietik kök hücre naklini takip eden ilk iki yıldaki hastalık yinelemesi dışındaki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (20).

2.5. Kök Hücrenin Alınma Yerine Göre Nakiller

Kök hücre nakillerinde kemik iliği, periferik kan ve dondurularak saklanan göbek kordon kanı olmak üzere üç farklı kaynaktan kök hücre toplanmaktadır. Vericiden ilik, kemik iliği aspirasyon iğnesi kullanılarak iliak kristanın çeşitli bölgelerinden birden çok aspirasyon işlemi ile toplanır. Toplanan bu ilik hücre ayırıcı ile işleme alınır ve eritrositlerden olabildiğince arındırılır. Mononükleer hücrelerin hazırlanması potansiyel kan grubu uyumsuzluğu probleminin üstesinden gelir. Elde edilen bu ürün aylar-yıllar boyunca saklanabilir veya hemen alıcıya verilebilir (15). Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu'nun 2011 yılında yayınladığı rapora göre 2009 yılında yapılan nakillerde kök hücre kaynağı olarak otolog (%99) ve allojeneik (%71) nakillerde büyük çoğunlukla periferik kan kullanılmıştır (21).

2.6. Hasta ve Donörün Periferik Kök Hücre Nakline Hazırlanmasında Güncel Yaklaşımlar

Nakil endikasyonu konulan hastaya ve yakın aile üyelerine bu tedavi yönteminin olası risk ve faydaları, tedavinin şekli ve süreçleri, alternative tedavi seçenekleri, hastalığın tedaviye yanıt oranları, hastadan kaynaklanan ve sonucu etkileyebilecek olaylar, bu tedavinin getireceği maddi, sosyal ve psikolojik etkiler bilimsel veriler ışığında, ayrıntılı ve tarafsız şekilde anlatılmalıdır (22).

2.6.1. Alıcı-Verici ArasındakiDoku Grupları Uygunluğu

Allojeneik kök hücre nakli amacı ile nakil merkezlerine gönderilen hastalarda ve donörlerinde HLA doku grupları belirlenmiş dahi olsa her merkez bu sonuçların doğruluğunu kendi (veya anlaşmalı laboratuvarlarında) tekrar doğrulamalıdır.

2.6.2. Yaş

Nakil kararı alınan hastalarda biyolojik yaş, performans durumu ve organ fonksiyonları ile birlikte değerlendirilmelidir. Günümüzde 70 yaşa kadar allojeneik hematopoietik kök hücre nakil yapılmakta ise de yaş ile paralel olarak GvHH sıklığı ve ilaç toksitesi olasılığı artmaktadır. Bu nedenle allojeneik hematopoietik kök hücre nakli için üst yaş sınırı 60 yaş civarında tutulmaktadır. Ancak yoğunluğu azaltılmış tedavi protokollerinin kullanıldığı komorbiditesi olmayan hastalarda yaş sınırı 75'e yükseltilebilmektedir. Otolog nakillerde nakil ile ilişkili mortalite oranları düşük ve GvHH riski olmadığı için yaş sınırı 70'lere yükselmiştir (23,24).

2.6.3. Performans Durumunun Değerlendirilmesi

Nakil merkezlerine baş vuran hastalar altta yatan hastalıkları ve buna yönelik olarak aldıkları kemoterapi, radyoterapiler nedeni ile genel durumları kısmen bozulmuş hastalardır. Yüksek doz kemoterapi rejimleri de ilave morbiditeye sebep olacak şekilde toksiktirler. Nakil adaylarının performans durumlarının bu toksisiteyi kaldıracak düzeyde olması şarttır. Bu nedenle nakil adaylarında standart performans durumu skalaları kullanılır. Karnofsky skorlama sisteminin hematopoietik kök hücre nakil hastaları için Sullivan ve Siadac tarafından modifiye edilmiş şekli en yaygın kullanılan sistemdir. Buna göre nakil hastalarının performans skorunun 70-100 arasında olması gereklidir (25).

2.6.4. Ko-morbidite

Hazırlama rejimleri ve hematopoietik kök hücre nakil sonrası ortaya çıkan GvHH, enfeksiyonlar, uzun süreli immünsüpresyon ve immünsüpresif ilaçlar nakil ile ilişkili morbidite nedeni olabilmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli öncesi komorbiditesi olan olgularda nakil ile ilişkili morbidite nedenlerinin de eklenmesiyle

mortalite oranları artmaktadır. Bu nedenle tüm nakil adayları sistemik sorunlar ve komorbid durumlar yönünden titizlikle araştırılmalıdır (22).

2.6.5. Kardiyak Değerlendirme

Kardiyak sorunu olmayan hastalarda hematopoietik kök hücre nakli sonrası hayatı tehdit edici kardiyak komplikasyon görülme riski %2'den azdır (26). Ancak daha önceki tedavileri ile yoğun antrasiklin tedavi almış, 50 yaş üstü olgularda hazırlama rejiminde yer alan siklofosfamid kardiyak risk oranlarını artırır. Bu nedenle nakil adaylarının EKG, iki boyutlu ekokardiografi, gerekir ise (seçilmiş vakaların) MUGA (radyonüklid anjiyografi) ile değerlendirilmesi gereklidir. Ejeksiyon fraksiyonunun %50'nin altı olması kardiotoksisite için bağımsız risk faktörüdür (27,28).

2.6.6. Hepatik Değerlendirme

Hematopoietik kök hücre nakli yapılan olgularda nakil öncesi karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminazların normalin 2 katını geçmesi, fibrozis ve siroz, albumin veya psödokolinesteraz düşüklüğü), hepatik metastazların varlığı, ileri yaş, karaciğer bölgesine radyoterapi öyküsü, nakil öncesi vankomisin, asiklovir kullanımı, önceki hematopoietik kök hücre nakli, nakil öncesi geçirilen enfeksiyonlar, venooklüziv hastalık (VOD) için risk faktörleridir. Hematopoietik kök hücre nakli öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testleri rutin olarak değerlendirilmelidir. Nakil öncesi transaminaz değerlerinin normalin 2 katına çıkmaması gereklidir (29,30).

2.6.7. Solunum Sistemi Değerlendirmesi

Hematopoietik kök hücre nakli yapılan olgularda önceye ait akciğer sorunlarının varlığı, altta yatan malignite, tanı-transplant arasındaki sürenin uzunluğu, ileri yaş, kötü performans, hazırlama rejimi, GvHH gelişmesi ve metotreksat kullanımı akciğer komplikasyonlarının gelişiminde rol oynamaktadır. Hematopoietik kök hücre nakil öncesi hastalar solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilmelidirler. Zorlu ekspiratuvar volüm (FEV) beklenenin %80'inden, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) beklenenin % 50'sinden fazla olmalıdır (31,32).

2.6.8. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Nakil olgularında serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl altında kreatinin klirensinin 60ml/dk.nın üstünde olması istenir. Nakil hastalarında kullanılan siklosporin, aminoglikozitler, amfoterisin B, vankomisin, asiklovir gibi pekçok ilacın potansiyel nefrotoksitesi nakil öncesi normal renal fonksiyonlar sayesinde tolere edilebilir. Ancak renal fonksiyonları bozuk Multiple Myeloma olguları bu kriterin dışında tutulurlar. Çünkü azaltılmış doz melfalan (140 mg) ile yapılan hematopoietik kök hücre nakli sonrası bu olgularda başarılı sonuçlar bildirilmektedir (33).

2.6.9. Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Hematopoietik kök hücre nakli adaylarının malnütrisyonlu olmaları nakil öncesinde nütrisyon desteği verilmesini, obez olmaları ise kemoterapi doz azaltılmasını gerektirir. İki bin iki yüz otuz sekiz hastalık büyük bir klinik çalışma ile vücut ağırlığının allojeneik hematopoietik kök hücre nakli sonrası nonrelaps mortalite oranları üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir (34).

2.6.10. Enfeksiyonlar

Hematopoietik kök hücre nakil adayı olan hastalar nakil öncesi Diş,KBB, Jinekoloji, Dermatoloji, Proktoloji, Göğüs hastalıkları gibi klinikler ile konsülte edilerek tüm aktif enfeksiyonları (diş apsesi, gingivit, çürük dişler, sinüzit, solunum yolu enfeksiyonları, üriner ve pelvik enfeksiyonlar, cilt enfeksiyonları vb.) tedavi edilmelidir. Hepatit A transplant için sorun oluşturmaz ancak karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi beklenmelidir. Akut hepatit B ve C için de aynı kural geçerlidir. Ancak hepatit B ve hepatit C taşıyıcıları yüksek doz kemoterapi ile reaktivasyon riskinin yüksek olduğu göz önünde bulundurularak, aktif karaciğer hasarı yok ise nakil programına alınabilirler. Aktif sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu olan hastalar nakil için uygun değildir. CMV serolojisi negatif olan alıcılarda, vericinin ve uygulanacak tüm kan ürünlerinin CMV yönünden sero negative olması çok önemlidir. Daha önceleri HIV pozitif hastalar nakil için uygun bulunmaz iken günümüzde HIV ilişkili lenfoid maligniteli hastalarda başarılı nakil sonuçları bildirilmiştir (35-37).

2.6.11. Psikososyal Durum Değerlendirilmesi

Nakil adayının rutin, ruhsal ve sosyal değerlendirilmesi, eğitim düzeyi, işi, dil sorunları, ekonomik durumu, sosyal güvenlik kurumu, yaşadığı yer, ulaşım, konaklama, beslenme, hijyen koşulları, kendine refakat edebilecek yakınları, kan ve kan ürünleri temininde yakınlarının desteği nakil sonuçlarını önemli düzeyde etkilemektedir. Hastaların sigara, alkol, ilaç bağımlısı olmaları nakile engel oluşturur (38). Adayların nakilden önce yeterli bir yoksunluk dönemi geçirmiş ve bağımlılıktan kurtulmuş olmaları gereklidir. Yukarıda bahsedilenlerin dışında hematopoietik kök hücre nakil adayının başka önemli bir hastalığı, kadın hastaların da gebe olmadığından emin olunmalıdır.

2.7. Donör Seçimi ve Değerlendirilmesi

Allojeneik hematopoietik kök hücre naklinde kök hücre kaynağı olarak periferik kan kök hücreleri, kemik iliği veya göbek kordonu kök hücreleri kullanılmaktadır. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakil donörü olacak kişide yapılması zorunlu olan incelemelerde amaç hem donörün hem de alıcının zarar görmemesidir. Sorgulama aşamasında ciddi bir hastalığı olup olmadığı, kanama yatkınlığı, allerji, hemoglobinopati anemnezi, ilaç, sigara, alkol kullanımı, transfüzyon öyküsü, gebelikler, düşükler, endemik enfeksiyon bölgelerine yapılmış seyahatler, seksüel davranışlar ve aile öyküsü öğrenilmelidir.

HIV ve HTLV-1 pozitif kişiler ile malignitesi olanlar asla donör olamazlar. HBV ve HCV enfeksiyonlarına daha önce maruz kalmış kişiler başka donör ve başka tedavi alternatifi yok ise, risk-yarar analizi yapılarak donör olarak kullanılabilirler. CMV pozitif donörler, CMV negatif alıcılarda kök hücre nakli sonrası primer enfeksiyona neden olurlar. Gebeler acil ve zorunlu durumlarda, kemik iliği donörü olabilmelerine karşın hematopoietik büyüme faktörü kullanımı gebelerde kontrendike olduğu için periferik kök hücre donörü olamazlar. Donör olmanın bir yaş limiti yoktur. Ancak akraba dışı vericiler için yaş sınırı 18-55'dir (39,40).

2.8. Nakil Aşamaları

Nakil, mobilizasyon, kemik iliği biyopsisi veya lökoferez ile toplama, hazırlama rejimi ve destekleyici tıbbi bakım ve tedavi olmak üzere dört aşamada gerçekleşir:

2.8.1. Mobilizasyon aşaması

Yeterli CD34⁺ hücre toplamak için, CD34⁺ hücreleri kemik iliğinden periferik kana mobilize edilir. Bu aşamada hastalara kök hücrelerin kemik iliğinden salınmasını uyarmak amacıyla G-CSF veya granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör (GM-CSF) verilir (41).

2.8.2. Kök hücrelerin kemik iliğinden biyopsiyle veya lökoferez ile toplanma aşaması

Lökoferez sırasında lökositler konsantre edilir, kandan ayrılır ve kanın kalan kısmı hastaya geri verilir. Kök hücre toplanması, hastalar toksik kurtarma kemoterapilerine maruz kalıp kalıcı kemik iliği hasarı geliştirmeden yapıldığında çok daha verimli olmaktadır (42).

2.8.3. Hazırlama rejimi aşaması

Hematopoietik kök hücre nakli öncesinde kemoterapi, radyoterapi ve biyolojik tedavi birleşimlerinin antineoplastik veya immünsüpresif ajanlarla kullanıldığı aşamadır (43). Hazırlama rejimi; kemik iliğinde alan yaratmak, greftin tutması için immünosüpresyon sağlamak ve kemik iliğindeki birincil hastalığın ortadan kaldırılması amaçlarıyla uygulanır. Alıcının immün sistemi izin vermezse ve kemik iliğinde yeterli boşluk yaratılamazsa başarılı bir engrafman gerçekleşmez. Başlangıçta var olan kemik iliği hücreleri hazırlama rejimi ile yıkılması sonucunda uygun alan oluşturulur. Burada engrafmandan sonra greft subklinik GvHH ile alanını genişletir.

Hazırlama rejimleri doz yoğunluğuna göre, myeloablatif ve non-myeloablatif rejimler olarak sınıflandırılır. Myeloablatif rejimde malign hastalığa ait hücreleri mümkün olduğunca yok etmek ve konak immün sistemini (özellikle T lenfositleri) ortadan kaldırmak için tüm beden ışınlanması ve kemoterapi uygulanır. Organ hasarı ve GvHH gibi ciddi toksisitelere sebep olabilen myeloablatif rejimler daha genç ve organ

fonksiyonları yerinde olan hastalarda tercih edilir (44). Non-myeloablatif rejimler genellikle tüm beden ışınlaması kullanılan veya yoğunluğu azaltılmış rejimlerdir. Non-myeloablatif rejim; kemik iliği ve tümörün tamamen ortadan kaldırılmasından daha çok, allojeneik greft içerisindeki hücrelerin tümörü ortadan kaldırması prensibine (greft versus tümör etkisi) dayanır. Non-myeloablatif rejim myeloablatif rejime göre; karaciğer, böbrekler ve akciğerlerde daha az toksik etki yapar, daha az enfeksiyona sebep olur; daha az trombosit ve eritrosit transfüzyonu gerektirir ve daha düşük nakil ilişkili mortalite oranına sahiptir. Myeloablatif rejimlere göre daha az toksik etkileri olduğundan, yaşlı ve yoğun sitotoksik tedavilerin kontraendike olduğu eşlik eden sağlık sorunları olan hastalar için daha uygundur (45).

2.8.4. Destekleyici tıbbi bakımla kök hücrelerin hastaya verilme aşaması

Hastalara nakil sonrasında GvHH ve greft reddini önlemek için immünsupresif tedavi verilmektedir. Eğer GvHH gelişmezse, immünsupresif tedavi 4-6 ay sonra kesilebilir. Allojeneik nakil sonrasında immünsupresif ilaçlar ve GvHH sebebiyle immün sistemin yeniden yapılanması otolog nakillere göre çok daha yavaştır. Bu sebeple bu aşama bir yıl veya daha uzun sürebilmektedir (41,43).

2.9. Nakil sırasında uygulanan enfeksiyon profilaksisi

Nakilden sonra akut komplikasyonlardan kurtulanların %20-70'inde kronik GvHH ve enfeksiyonlar gelişebilmektedir (46). Ağır düzeyde kemik iliği baskılanması, immünsupresif ilaçların kullanımı ve GvHH, nakilden sonra alıcılarda hayatı tehdit edebilen enfeksiyonlara yakalanma riskini artırmaktadır (43). Nakil sonrası çeşitli zamanlarda farklı tipte enfeksiyonlar görülebilmektedir. Erken (pre-engrafman) dönemde (ilk 2-4 hafta) nötropeni, kateter ve ilaç kullanımı gibi sebeplere bağlı olarak bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve herpes virüsleri görülebilmektedir. Engrafman sonrası erken dönemde (2 veya 3. ay) bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları, herpes virüsleri ve diğer virüsler oluşabilmektedir. Geç engrafman sonrası dönemde, kronik GvHH ve bozulmuş hücrel immünite gibi nedenlerle (2 veya 3. ay sonrası) bakteriyel enfeksiyonlar, mantar enfeksiyonları ve herpes virüsleri görülebilmektedir. Ayrıca, zamandan bağımsız olarak respiratuar virüslere bağlı enfeksiyonlar oluşabilmektedir (43,47).

Tüm bu enfeksiyonlar ve enfeksiyöz sendromların profilaksi uygulaması ile önlenmesi temel prensiptir. Nakil sonrası oluşabilecek enfeksiyonlara yönelik olarak uygulanan profilaksiler anti-Pnömosistis jiroveci pnömonisi (PCP), antiviral, antibakteriyel ve antifungal profilaktik tedavilerdir (47).

2.10. Graft-versus-host hastalığı

GvHH; alıcının dokusunu yabancı olarak algılayan donör T lenfositleri aracılığıyla oluşan bir immün reaksiyondur. Donör T hücrelerinin alıcı üzerinde genetik olarak belirlenmiş proteinleri tanımasıyla ortaya çıkmaktadır (48). Nakli takiben ilk 100 günde hastaların %25-75'inde akut GvHH gelişmektedir. Akut GvHH %81 oranında deri, %50 oranında karaciğer ve %54 oranında gastrointestinal sistemi etkilemektedir (49). Kronik GvHH, nakil sonrasında gelişen, uzun süreli yaşam süresini ve yaşam kalitesini etkileyen önemli bir komplikasyondur (50). Kronik GvHH nakilden 6 ay sonra hastaların %20-45'inde görülmektedir. Akut GvHH gelişen hastaların yaklaşık %65'inde kronik GvHH gelişmektedir (51). Kronik GvHH'nın otoimmün hastalık tipinde seyir göstererek deri, gözler, ağız, karaciğer, özofagus, bağırsaklar, akciğerler, kas-iskelet sistemi, sinir, vajina, immün sistem gibi birçok organ ve sistemi etkilediği bilinmektedir (20,52).

Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, greft-versus-lösemi ve greft-versus-tümör etkisiyle pek çok hematolojik malignite tedavisinde kullanılmaktadır (49). Ancak allojeneik hematopoietik kök hücre nakli, hazırlama rejimi toksisitesi ve alloimmün reaksiyonlar sebebiyle hayatı tehdit eden erken ve geç dönem komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların en önemlisi olan GvHH immünsupresif ilaçların kullanımına bağlı olarak dolaylı veya doğrudan immün defekte sebep olmaktadır (53).

Kronik GvHH insidansı; HLA-uyumlu kardeş dışında donörlerden nakillerin artması (54), daha yaşlı hastalara nakil yapılması, kök hücre kaynağı olarak periferik kan hücrelerinin kullanılması (55), allojeneik kök hücre nakli sonrası tekrarlayan malinitelerin tedavisinde donör lenfositlerinin infüzyonu gibi birçok faktöre bağlı olarak artmaktadır (20). Tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler başta olmak üzere birçok farklı ajan kullanılmaktadır (43).

2.11. Hematopoietik Kök Hücre Nakli Sonrası Görülen Komplikeasyonlar

2.11.1. Pulmoner Komplikeasyonlar

Kök hücre naklinden sonra olguların en az %50' sinde akciğer disfonksiyonu gözlenebilir (Tablo 2.2.). Ayrıca akciğer enfeksiyonları nakil yapılmış olgularda önemli morbidite ve mortalite nedenleri içindedir. Mekanik ventilasyon desteği gerekecek durumlar allojeneik nakilde %24, otolog nakillerde %2.9 olarak bildirilmiştir (32). Bu nedenlerle sağlık ekibi tarafından nakil öncesi fonksiyonlar yönünden olguların ciddi bir şekilde değerlendirilmesi şarttır.

Tablo 2.2. Kök hücre nakli sonrası pulmoner komplikeasyonlar.

Erken (100 günden önce)	Geç(100 günden sonra)	Herhangi bir zamanda
Artmış kan basıncına bağlı akciğer ödemi (Sıvı yüklenmesi)	Restriktif akciğer hast.	Akut bakteriyel enfek. oral fungal enfeksiyon
Oro-farengeal mukozit	Altta yatan kanserin relapsı	Üst solunum yolu enf.
Pulmoner hemoraji	Kronik GvHH ile ilgili	Akut bronisit, Lober Pnömoni
Pulmoner Vasküler Hastalık	Bronkopulmoner sikka ve sinuzit	Bronko pnömoni Akciğer Absesi
Kemik iliği embolisi	Obliteratif bronziolitisi	Pnömotoraks, ARDS
Tromboembolizm	Lenfoid interstisyel pnömoni	Alerjik bronkospazm
Veno- okluziv hastalık	Pulmoner Fibrozis	Geçirilmiş pnömoniye bağlı pulmoner fibrozis
Lenfositik bronisit		
Aspirasyon pnömonisi		
Recall radyasyon pnömonisi		
Akciğer akut GvHH		

Nakil Öncesi Pulmoner Fonksiyonlar

Nakil öncesi yapılan pulmoner fonksiyon testlerinde anormal bulguların saptanması stres kaynağı olabilir. Özellikle nakil döneminde sitotoksik ilaçlar, radyasyon, septisemi ve pnömoni, böylesi olgularda belirgin risk artışına sebebiyet verecektir (56). Nakil yapılmış olguların büyük çoğunluğunda yapılan pulmoner fonksiyonların ölçümü çoğunlukla normal olarak saptanır. Çok az bir kısmında DLCO'da minimal bir azalma söz konusudur (57). Nakil öncesi FEV₁<%80 ise nakil sonrası ciddi pulmoner komplikeasyonlar görülebilir (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Bazı pulmoner komplikasyonların sıklığı, mortalite hızı ve görülme zamanı

	İnsidans	Mortalite	Median Zaman
Erken			
Komplikasyonlar			
Pulmoner Ödem	% 10-40	Düşük	1-3 hafta
Orafarengeal mukozit	% 90-100	<% 1	1-3 hafta
Pulmoner Hemoraji	% 10-20	% 50-80	1-3 hafta
Tromboembolizm	Nadir	Minimal	4-12 hafta
Veno okluziv hst.	Nadir	Düşük	6-8 hafta
Geç			
Komplikasyonlar			
Restriktif Akc.Hst	<% 10	Nadir	?
Obliteratif Bronsiolit	% 5-10	Hızlı progrese olursa yüksek	6-12 ay

Nakil Sonrası Pulmoner Fonksiyonlar

Uzun süre yaşayabilen nakil yapılmış olgularda bozulmuş olan pulmoner fonksiyonlar daha sonra tam veya kısmi olarak düzelme gösterebilir. Nakil Sonrası dönemde DLCO' da belirgin olarak azalma olup, 6-12. aylarda belirgin düzelme görülebilir. Çocuklarda otolog ve allojeneik nakil sonrasında toplam akciğer kapasitesinde, vital kapasitede ve FEV₁'de belirgin bir azalma söz konusu olup, nakil sonrası dönemde zaman içinde düzelme izlenebilir (58,59). Düzelmeyi geciktiren faktörler içerisinde GvHH, nakil sonrası pulmoner enfeksiyonlar, akciğerleri etkileyen radyasyon sayılabilir.

2.11.2. Graft Versus Host Hastalığı dışı erken dönem komplikasyonlar

Hematopoietik kök hücre naklinin sık karşılaşılan GvHH dışı erken dönem komplikasyonları arasında hepatik VOD, hemorajik sistit, engrafman sendromu, greft yetmezliği, nakle bağlı trombotik mikroanjyopati, diffüz alveolar hemoraji, idiyopatik pnömoni sendromu, enfeksiyonlar, bulantı, kusma, sıvı-elektrolit dengesizliği veya beslenme bozuklukları, mukozit, bulantı, kusma, diyare gibi sindirim sistemi toksisiteleri yer almaktadır (60).

2.11.3. Egzersiz kapasitesinin azalması

Nakil sürecinin başlangıcında alıcıların birçoğu hastalığın kendisinden, nakilden önceki tedaviden, GvHH, immobilizasyon, enfeksiyon, steroide bağlı yan etkiler ve diğer nakil sekellerine bağlı olarak ortaya çıkabilen kümülatif bozukların sonucu olarak fonksiyonel kayıpların gelişmesi açısından yüksek risklidirler. Nakil yapılan hastalarda kardiyopulmoner ve nöromusküler dekonduzyon, immün fonksiyon bozukluğu, beslenme bozuklukları, mobilite ve günlük yaşam aktivitelerindeki kısıtlanmalar, bilişsel bozukluklar ve dikkat bozuklukları görülebilmektedir. Proprioepsiyonda bozulma, azalmış otonomik tonus, nöromusküler zayıflık, trombositopeni ve/veya azalmış kemik mineral yoğunluğu ve kök hücre nakil hastalarına uygulanan yüksek riskli ilaç uygulamaları, egzersiz kapasitesinin azalmasına sebep olmaktadır (61).

Hazırlama rejimleri ve yan etkileri hastalarda uzun süreli yatak istirahatine sebep olmakta, nütropeni dönemlerinde ise nakil ünitesinde kalmalarından dolayı fiziksel aktiviteleri kısıtlanmaktadır. Bu sebeple kas kütlelerinde ve kuvvetinde ve eklem hareketlerinde azalma gibi kas iskelet sistemi bozuklukları oluşmaktadır. Ayrıca solunum kas kuvvetindeki azalma fiziksel performansın azalmasına sebep olmaktadır. Nakil öncesi ve sonrası dönemlerdeki kortikosteroid kullanımı kuvvet ve motor fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Genellikle allojeneik nakil sonrası GvHH'ni önlemek veya tedavi etmek için kullanılan kortikosteroidler hem kas proteinlerini hızla azaltarak hem de protein sentezini inhibe ederek kas atrofisine yol açmaktadırlar (4-6, 62).

2.11.4. Yorgunluk

Yorgunluk kanser hastalarının karşılaştığı en sık problemlerden biridir. Yapılan çalışmalar kemoterapi ve radyoterapi gören hastaların yaklaşık % 60' inin yorgunluktan etkilendiğini göstermiştir (63). Ayrıca yorgunluk uzun süren bir probleme dönüşebilir: Terapisi biten kanser hastalarının % 30' u tedaviyi takip eden yıllarda fiziksel fonksiyonlarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Son olarak yorgunluk hastaların günlük yaşam aktivitelerinde zorlanmalarına veya işe dönüş engel olacak kadar ciddi olabilir. Bu yüzden yorgunluğun hastaların ekonomik ve sosyal durumları üzerinde yıkıcı sonuçları olabilir (64-67).

Kanser hastalarında yorgunluğun gelişimi ile ilgili çeşitli etyolojik mekanizmalar kabul edilmiştir. Bunlar ağrı, elektrolit ve sıvı dengesizlikleri, anemi, beslenme durumunun bozulması, kilo kaybı, tümör ve hastanın savunma sistemi arasındaki ilişki sonucu ortaya çıkan metabolik aktif moleküllerin konsantrasyonlarındaki değişiklikler, ilaçların santral sinir sistemi üzerindeki etkisi ve uyku düzeninin bozulmasıdır (67). Kanser yorgunluğunun kaynağında psikolojik faktörler de önemli bir etyolojik rol oynayabilir. Nerenz ve ark tedavi süresince, yorgunluk ile emosyonel stres arasında kuvvetli bir ilişki bulmuşlardır. Özellikle kanser hastalarında depresyonun yorgunluğa katkısı olduğu dikkate alınmıştır. Dimeo ve ark daha ciddi depresyon ve anksiyete ve daha şiddetli somatik şikayetlerle zayıf fiziksel performans arasında ilişki bulmuşlardır (68). Radyoterapi veya kemoterapi alan hastalarda yorgunluk ve depresyon arasındaki ilişkiyi açıklayan iki çalışma vardır (69, 70). Başka bir çalışma da tedaviden birkaç yıl sonra değerlendirilen lenfoma hastalarında depresyon ile azalmış fiziksel performans arasında kuvvetli bir ilişki göstermiştir (71).

Ayrıca, yorgunluğun fiziksel ve psikolojik değişkenleri ve şiddeti arasında tutarlı bir bağlantı bulunamamıştır. Bu yüzden kanser hastalarındaki bu şikayetin asıl nedenleri tam olarak anlaşılmamıştır. Araştırmacıların çoğu kanser yorgunluğunun orijini çok faktörlü olduğu fikrindedir. Diğer taraftan çeşitli etyolojik mekanizmalar arasındaki etkileşim karmaşıktır (67).

2.12. Geç Komplikasyonlar, Etkilenen Organ Sistemleri ve Risk Faktörleri

Günümüzde, myeloablative olmayan transplant rejimleriyle kök hücre nakli, kordon kanı nakli gibi yeni transplant metodlarının kullanıma girmesi, daha az toksik hazırlayıcı ajanların kullanıma sunulması daha iyi enfeksiyon kontrolü ve destek tedavilerdeki gelişmelerle, daha çok sayıda hasta allojenik veya otolog kök hücre nakil şansını yakalamaktadır. Bu yollarla primer hastalığın giderek artan oranlarda kontrol altına alınabildiği hastalarda, artan yaşam oranları ile birlikte, transplanta bağlı geç yan etkiler daha sık görülmeye başlamıştır (72).

Kronik GvHH ve immün yetmezlik en sık görülen geç komplikasyonlar olup, direkt transplanta bağlı olarak gelişir. İnfertilite ve katarakt gelişimi gibi komplikasyonlar uygulanan hazırlık rejimleri ile yakından ilişkilidir. İmmün

yetmezlik, geç enfeksiyonlar, osteopeni gibi geç yan etkiler çoğunlukla uzun süreli kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanların kullanımına bağlı olarak gelişir. Büyüme geriliği, mesane disfonksiyonu gibi geç komplikasyonlar uygulanan hazırlık rejimine bağlı olarak ortaya çıkan travma ve skar oluşumu nedeniyle ortaya çıkar. Transplant sonrası gelişen kronik pulmoner hastalık, sekonder maligniteler gibi birçok geç komplikasyonun multi faktöriyel nedenlerle ortaya çıktığı bilinmektedir. Azaltılmış yoğunluklu veya myeloablatif olmayan transplant rejimleri kullanılarak yapılan nakiller ve kordon kanı nakilleri sonrasında görülen geç komplikasyonlarla ilgili henüz yeterince veri bulunmamaktadır (72).

2.12.1. Kronik Greft-versus-host hastalığı

Allojeneik kök hücre nakli sonrasında ortaya çıkan geç morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kronik GvHH ve tedavisidir. Allojeneik kök hücre nakli sonrası 3-18 ay içinde gelişir. Başlıca risk faktörleri; akut GvHH, ileri hasta yaşı, periferik kök hücre verilmesi, akraba-dışı HLA-uyumlu veya akraba HLA-uyumsuz donör, splenektomi, CMV enfeksiyonu, donör lenfosit infüzyonu ve donörün bayan, alıcının erkek olmasıdır.

Kronik GvHH'da bulgular otoimmün hastalıkları andırır. En sık etkilenen organ ve dokular, cilt, gastrointestinal sistem, karaciğer ve ağız ve göz mukozalarıdır (Tablo 4). Yaygınlık, progresif GvHH, trombositopeni ($<100.000/\text{mm}^3$), hiperbilirubinemi ($> 1.2 \text{ mg/dl}$), likenoid histoloji verileri hasta yaşı, kronik GvHH'da kötü prognoz kriterleridir.

Tablo 2.4. Kronik GVHH'da en sık etkilenen organ ve dokular.

Deri	en sık eritem, dispigmentasyon, likenoid lezyonlar, skleroderma
Ağız mukozası	eritem, atrofi, likenoid lezyonlar, oral sika sendromu, dis çürükleri
Göz mukozası	oküler sikka, konjunktivit, fotofobi, kornea erozyonu
Karaciğer	kolestatik, ALP, T.bil., ALT artar
Gastrointestinal	istahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, ishal
Kas-iskelet	artrit, tendinit, fasiit, myozit, kontraktürler
Bakteriyel, fungal ve viral	geç enfeksiyonlar
Pulmoner	BO, BOOP, sinopulmoner enfeksiyonlar

Kronik GvHH'nın başlangıç tedavisinde genellikle immünsüpresif bir ajan ile steroid (genellikle 1 mg/kg dozunda) kombine edilir. Sekonder tedavi endikasyonları; daha önce tutulan organ ile ilgili klinik bulguların kötüleşmesi, daha önce tutulmayan bir organda kronik GvHH gelişmesi, 1 aylık primer tedaviye rağmen iyileşme belirtisinin olmaması, 2 ay içinde steroid dozunun 1mg/kg'ın altına indirilememesi olarak özetlenebilir (73-75). Kronik GvHH tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve diğer immünsüpresif ajanların geç dönemdeki immün yetmezliği derinleştirdiği ve fırsatçı enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, geç osteopeni ve avasküler nekroz gelişiminin en önemli nedenlerindedir.

2.12.2. Geç Enfeksiyonlar

Bakteriyel, fungal ve viral etkenlere bağlı geç enfeksiyonlar en sık kronik GvHH hastalarında görülmektedir. En sık görülen geç enfeksiyon nedenleri; CMV, Pnömosistis karini (PCP), Varisella zoster, mukokütanöz kandidiazis, invaziv aspergillozis ve kapsüllü bakterilerdir. Erken nakil sonrası dönemde verilen antibiyotik profilaksisinin geç enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir. Geç enfeksiyonların önlenmesinde profilaksi ve aşılama çok önemlidir. Kronik GvHH nedeniyle immünsüpresyon (özellikle steroid) alan hastalarda, PCP, varisella zoster ve kapsüllü bakteriler için antibiyotik profilaksisi standart bir uygulamadır. Kök hücre nakli sonrası aşılama unutulmamalıdır.

2.12.3. Pulmoner Geç Komplikasyonlar

Kronik pulmoner komplikasyonlar, kök hücre nakli sonrası hastaların en az %15-20'sinde ortaya çıkmakta ve pulmoner disfonksiyon bu hastalarda uzun süreli yaşamı etkileyen önemli bir morbidite oluşturmaktadır. Akciğer hasarı özellikle interstisyum ve alveoler aralıkta skarlanmaya neden olmakta, böylelikle etkili gaz değişimi ve solunum dinamikleri bozulmaktadır. Pulmoner geç komplikasyonların en önemli sebepleri hazırlayıcı rejimler, özellikle tüm vücut ısınması (TBI) ve TBI dozu, kronik GvHH ve fırsatçı enfeksiyonlardır (73,74, 76-78).

Geç Başlangıçlı İnterstisyel Pnömoni

İnterstisyel aralığın, hücrel infiltratlar, sıvı ve fibröz birikimlerle kalınlaşması ile karakterizedir. Hastalarda genellikle nefes darlığı mevcuttur. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltrasyonlar tipiktir. Geç başlangıçlı interstisyel pnömoni genellikle kronik GvHH hastalarında görülür. Teşhis ve tedavi yaklaşımını belirlemek için bronkoalveolar lavaj tavsiye edilmektedir. Özellikle uzun süreli gansiklovir profilaksisi alan hastalarda olmak üzere, geç CMV enfeksiyonları, özellikle pnömonileri, %10-15'e varan oranlarda bildirilmektedir. Yine kronik GvHH seyrinde fungal ve polimikrobiyel pnömoniler de görülebilmekte ve mortaliteleri yüksek seyretmektedir (73, 74, 76).

Bronşiolitis Obliterans

Küçük havayollarının daralması veya tıkanması nedeniyle hava hapsine neden olan ilerleyici bronşiolitis obliterans (BO), kronik GvHH gelişen tüm hastaların yaklaşık %10'unda, nakil sonrası 3. ay ile 2. yıl arasında ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda öksürük ve dispne, fizik muayenede ön planda wheezing mevcuttur. Akciğer grafisi normal olabildiği gibi, hiperinflasyon bulguları görülebilir. Ancak pulmoner anomaliler en iyi, inspiratuar ve ekspiratuar kesitlerin birlikte alındığı yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile gösterilebilir. Pulmoner fonksiyon testlerinde, spirometre bulgularında azalma mevcut olup, DLCO genellikle normal bulunur. Histolojik değişiklikler ön planda proksimal bronşiolitlerde belirgin olup, graft versus host reaksiyonu nedeniyle ortaya çıktığı ve enfeksiyonların tabloyu daha da kötüleştirdiği bilinmektedir. Klinik tablo yavaş ilerleyen hafif bir bronşiolit olabildiği gibi, ölümcül seyreden diffüz nekrotizan bronşiolit şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Ağır hastalık tablosu kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyebilmekte, çoğunlukla Siklosporin veya Tacrolimus ile diğer immünsüpresif ajanların kombinasyonu gerekebilmektedir. Tedaviye fotoferez eklenmesi ile başarılı sonuçlar alınabildiğine dair yayınlar mevcuttur. Akciğer naklinin de, çok ağır hastalık tablosu olan uygun vakalarda bir seçenek olabileceğini gösteren yayınlar vardır (73, 74, 77, 78).

Organize Pnömoni ile Birlikte Bronşiolitis Obliterans (BOOP)

Histolojik olarak bronşiollerde ancak özellikle alveol keselerinde granülasyon dokusu ve alveolar septalarda mononükleer hücre infiltrasyonu gösterir. Hastalık diffüz olabildiği gibi yama tarzı da görülebilir. Enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, kollojen doku hastalıkları ve nakle bağlı olarak gelişebilmektedir. Hastalarda ateş, öksürük ve dispne görülebilirken, fizik muayenede ön planda akciğerlerde raller mevcuttur. Akciğer grafisi çoğunlukla anormal olup, pulmoner fonksiyon testlerinde DLCO ve hacimlerde azalma saptanır. Yine hastalığın kronik GvHH nedeniyle ortaya çıktığı bilinmektedir. Hastalar uzun süreli kortikosteroid tedavisine (1-2 mg/kg) yanıt verebilir, yanıtız vakalarda kombine immünsüpresif tedaviler uygulanmaktadır (73, 74, 77, 78).

2.12.4. Hematolojik Geç Komplikasyonlar

Başlıca hematolojik problemler, otoimmün olarak ortaya çıktıkları düşünülen, immün trombositopeni, anemi ve nötropenidir. Kemik iliği de GvHH hedefi olabilmekte ve özellikle kalıcı trombositopeni kronik GvHH için kötü bir prognoz göstergesi olmaktadır. Kronik GvHH'nin immünsüpresif tedavisi ile trombositopeni de genellikle ortadan kalkmaktadır. Bazı hastalarda yüksek doz intravenöz immünoglobulin başarılı sonuçlar verebilmektedir. İmmün nötropeni daha az sıklıkla görülmekte, kendiliğinden düzelmezse kortikosteroid tedavisi gerekebilmektedir. ABO (kan grubu) uyumsuz donörlerden transplant yapılan hastalarda, hemoliz ve aylarca süren anemi gelişebilmektedir (73-74).

2.12.5. Endokrin Disfonksiyonlar

Nakil öncesi sitotoksik tedaviler, kranial radyoterapi (RT), baş-boyun RT, yüksek doz kemoterapi ve TBI, endokrin yetmezliklere neden olabilirler. Başlıca geç endokrin komplikasyonlar; hipotiroidi, hipoadrenalizm, büyüme-gelişme geriliği, gonadal yetmezlik ve infertilitedir (73-75, 79).

2.12.6. Kardiovasküler Hastalık

Yoğun sitotoksik tedavinin, özellikle yüksek doz antrasiklin ve mediastinal RT'nin komplikasyonları olarak kardiyak yetmezlik ve koroner arter hastalığı ortaya

çıkabilmektedir. Özellikle kalsinörin inhibitörleri, rapamisin ve kortikosteroid alan hastalarda görülebilen hiperlipidemi ve hiperglisemi, östrojen/progesteron tedavileri, yorgunluk ve diğer nedenlere bağlı inaktif yaşam tarzı, kök hücre nakli sonrası uzun süre hayatta kalan hastalarda koroner arter hastalığı için potansiyel risk faktörleridir (73, 74).

2.12.7. Göz Problemleri

Kök hücre nakli sonrası en sık görülen göz komplikasyonları katarakt ve oküler sikka (kuru göz) dır. Kök hücre nakli sonrası kataraktın primer nedenleri TBI ve steroid kullanımındır. Median 6 yıl takip edilen yaklaşık 500 transplant hastasının %32'sinde katarakt gösterilmiştir. Kararakt tedavisinde tedavi seçeneği, cerrahi ve suni lens implantasyonudur. Kuru göz çoğunlukla kronik GvHH nedeniyle gelişir ve sıklıkla geri dönüşümsüzdür. Tedavide suni gözyaşı standarttır (73-75, 79).

2.12.8. Kas-İskelet Sisteminin Geç Komplikasyonları

Osteoporoz/Osteopeni

Kök hücre nakli sonrası kemik kaybı, TBI, kortikosteroid tedavisi, inaktivite ve iatrojenik hipogonadizm gibi faktörler nedeniyle gelişebilir. Kemik dansitometre tetkiki ile, kök hücre naklinden 1 yıl sonra yaklaşık %40 hastada osteoporoz/osteopeni saptanabilmektedir. Bayanlarda kök hücre nakli sonrası hormonal tedavi(östrojen ve progesteron) ile kemik kitlesi artırılabilir. Ancak, meme kanseri ve tromboz riski nedeniyle hormon replasman tedavisine her hastanın risk ve kazancı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir. Hormon replasmanı alan hastalar yıllık olarak jinekolog tarafından takip edilmeli, aylık olarak da kendi meme muayenelerini yapmalıdırlar. 35-40 yaşları arasında bazal bir mammogram, 40 yaşından sonra yıllık mammogram yapılmalıdır. Tüm hastaların günlük yeterli D vitamini ve kalsiyum alımlarına dikkat edilmeli, uygun egzersiz programları verilmelidir. Gerekli durumlarda bifosfonat tedavisi yararlı olabilir. Mümkün olduğu ölçüde kortikosteroid tedavi tamamen kesilmeli veya dozu azaltılmalıdır (73-75, 79).

Avasküler Nekroz

Allojeneik kök hücre nakli uygulanan ve kortikosteroid kullanan hastaların %5-10'unda, ortalama 1 yıl içinde avasküler nekroz gelişebilmektedir. En sık tutulan eklem kalça eklemi (femur başı)'dir. Özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde ortaya çıktığında tek uygun tedavisi, cerrahi ve eklem replasmanıdır (73-75, 79).

Kas ve Fasya Problemleri

Hematopoitik kök hücre naklinde iskelet ve solunum kaslarındaki değişiklikleri sistematik olarak inceleyen çalışmalar azdır. Organlardaki fonksiyon bozukluğu hematopoitik kök hücre naklinin başlıca komplikasyonudur, ancak kas iskelet sisteminin ne kadar etkilendiği açıklanmamıştır. Hematopoitik kök hücre nakli geçiren hastalarda yapılan birkaç vaka serisinde, GvHH'na bağlı polimiyozit veya GvHH'na bağlı myastenia gravise bağlı klinik olarak anlamlı kas zayıflığı gösterilmiştir. Nakil öncesinde alınan kemoterapi, radyasyon veya kortikosteroid tedavileri nakil sonrası dönemde iskelet ve solunum kaslarında zayıflığa neden olabilir. Bu sebeple hastalar nakil sürecine iskelet ve solunum kas zayıflığıyla başlamış olurlar. Nakili takip eden aylarda, hasta kas zayıflığı, beslenme durumunun bozulması, yatak istirahatine bağlı kullanmama atrofisi, intermitan elektrolit düzensizlikleri, kortikosteroid kullanımı, ilaca bağlı kas zayıflığı ve GvHH' na bağlı myastenia gravis gibi ek risk faktörlerine maruz kalabilir.

Kasları ilgilendiren en sık komplikasyon, steroid kullanımı nedeniyle ortaya çıkan miyopatidir. Hastaların belli bir düzeyde fiziksel aktivitelerini korumaları ve egzersiz programlarıyla fiziksel fonksiyonlarını artırmaları önemlidir. Yine allojeneik transplant hastalarında kronik GvHH bulgusu olarak ortaya çıkabilecek miyozit, fasiit, tendinit gibi tablolarda, olası kontraktürleri engellemek amacıyla, eklem hareketlerinin korunması, germe egzersizleri yapılması ve gerektiğinde fizyoterapist yardımı alınması gereklidir (73-75).

2.12.9.Diş Problemleri

Uygulanan hazırlık rejimine veya kronik GvHH'na bağlı olarak gelişen oral sikka sendromu, ağız içi hijyenin bozulması nedeniyle rekürren enfeksiyonlar ve periodontite neden olmakta, sonuçta diş çürüklerine zemin hazırlamaktadır. Hastaların

ağız içi hijyene önem vermeleri öğütlenerek, gargara, florid ve suni tükürük uygulamalarından yararlanmaları sağlanmalıdır (73, 74).

2.12.10. Genito-Üriner Disfonksiyon

Mesane Problemleri

Özellikle yüksek doz siklofosamid kullanımından sonra gelişen hemorajik sistit nedeniyle oluşan mesane skarlanması nedeniyle kronik hematüri ve üriner frekans görülebilir. Siklofosamid alan hastalarda mesna ve uygun hidrasyonla profilaksi gereklidir. Adenovirüs, BK virüs, polyoma virüs ve CMV nedeniyle geç sistit vakaları ve buna bağlı hematüri görülebilir. Mesane skarlanması nedeniyle gelişen semptomlarda antispazmodik tedavi yararlı olabilir (73-75).

Renal Yetmezlik

Geç dönemde renal yetmezlik nadir olmakla birlikte, daha önce yoğun nefrotoksik kemoterapi (platinum grubu ilaçlar) alan hastalar ile TBI uygulanan hastalarda görülebilmektedir (73, 74).

Genital Organlar

Kronik GvHH nedeniyle, özellikle bayan hastalarda vajinal kuruluk ve vajinitis tablosu gelişebilir. Atrofik vajinit ve adhezyon gelişimini önlemek amacıyla topikal östrojen, hormon replasmanı ve kortikosteroid kullanımı gerekebilir (73-75).

2.12.11. Gastrointestinal ve Hepatik Komplikasyonlar

Gastrointestinal sistemde özellikle kronik GvHH ve geç CMV ösefajiti veya enteriti görülebilir. Karaciğer, kronik GvHH, Hepatit B ve C enfeksiyonları ile demir birikimi nedeniyle hasarlanabilir. Bu durumlarda spesifik tedavi uygulanmalıdır (73-75).

2.12.12. Nörolojik Komplikasyonlar

Ağır bir nörolojik tablo olan lökoensefalopati, beyin beyaz cevherinin yoğun intratekal metotrexate tedavisi (genç hastada >6 doz ile risk artar), kranial RT ve TBI nedeniyle hasarlanması sonucu ortaya çıkar ve özellikle de çocuklarda görülür.

Transplant öncesi intratekal kemoterapi veya kranial RT uygulanan hastaların %7'sinde, TBI sonrası ilerleyici lökoensefalopati bildirilmiştir. Kronik GvHH nedeniyle ortaya çıkan periferik nöropatiler tanımlanmıştır. Geç dönemde, toxoplasma gondii enfeksiyonu ve kapsüllü bakterilerin neden olduğu menenjit tabloları görülebilir (73-75).

2.12.13. Psikososyal Komplikasyonlar

Batılı toplumlarda, kök hücre nakli sonrası hastaların yaklaşık %75'inin, nakil sonrası 1 yıl içinde, nakil öncesi fiziksel fonksiyonlarına kavuştuğu tahmin edilmektedir. Ancak, hastaların yaklaşık en az %20'sinin ilk 3 yıl içinde işlerine tam olarak geri dönemediği öngörülmektedir. Gelecek endişesi, ölüm düşüncesi, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, hafıza problemleri, cinsel tatminsizlik, fiziksel fonksiyonların bozukluğu nedeniyle özgüvenin azalması, çevresine yük olduğu düşüncesi, ekonomik kaygılar ve depresyon, psikososyal morbiditeyi artıran başlıca faktörlerdir. Nakil öncesi dönemde aile içi geçimsizlik, bekarlık, sosyal destek eksikliği ve ekonomik güçlükler, nakil sonrası dönemdeki problemlere zemin hazırlar. Nakil sonrası dönemde kronik GvHH gelişimi de hastanın fiziksel aktivitesindeki gecikmenin en önemli nedenidir. Hastalarda gerektiğinde psikiyatrist ve psikolog yardımına başvurulmalı ve rehabilitasyon nakil öncesi dönemde başlamalıdır. Geç komplikasyonlar ve rutin takipler nedeniyle hastaların nakil sonrası dönemde mevcut sağlık sigortalarının devamının teşvik edilmesi gereklidir (73,74,79).

2.13. Hematolojik maligniteli hastalarda fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamaları

Nakil öncesi ve sürecinde uygulanan kardiopulmoner rehabilitasyonun amacı yan etkileri önlemek ve tedavi etmektir. Bu şekilde hastalar topluma karışarak günlük yaşam aktivitelerine ve işlerine dönebilmektedir (74).

Dirençli ve aerobik egzersiz eğitimi, nakil sürecinin tüm aşamalarında hastaların kas kuvveti ve egzersiz kapasitesini arttırmak amacıyla kullanılabilir. Persoon ve ark.'nın derleme ve meta-analizi sonuçlarına göre; hematolojik maligniteli hastalarda yapılan egzersiz eğitimi, standart bakımla

karşılaştırıldığında, kardiorespiratuar uygunluk, üst ve alt ekstremitte kas kuvveti, yorgunluk ve yaşam kalitesinin iyileştiği gösterilmiştir (82).

Başka bir derleme ve meta-analizi incelendiğinde; literatürde hematolojik malinitesi olan hastalarda uygulanan egzersiz eğitiminin süresi, tipi, içeriği ve uygulanan zaman (nakil öncesi, sürecinde veya takip sürecinde) açısından farklılıklar olduğu görülmüştür. Nakil öncesi veya hemen sonrasında başlayan egzersiz eğitimi daha etkili ve yararlı olduğu, egzersiz eğitimine ne kadar erken başlanırsa kazanımların da o kadar çok olduğu vurgulanmaktadır. Allojeneik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında aerobik egzersiz eğitimi, kas kuvveti egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini geliştirdiği ve yorgunluğu azalttığı gösterilmiştir. Aerobik ve/veya dirençli egzersizleri içeren eğitim programı uygulanabilir, güvenlidir ve hematopoietik kök hücre nakli hastaları tarafından iyi tolere edilebilmektedir. Hematolojik malinitelerin tedavisi ve takibi sürecinde çok sık tıbbi komplikasyon gelişmesine rağmen, egzersiz eğitimi güvenlidir ve uygulanabilir (83).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın amacı, hematopoietik kök hücre nakli için hastaneye yatan otolog ve allojenik kök hücre alıcılarına uygulanan pulmoner rehabilitasyon uygulamalarının egzersiz kapasitesi, kas kuvveti, solunum fonksiyonları, dispne ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Çalışma Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Servisi ve Kemik İliği Nakil Ünitesi'nde yapıldı.

3.1. Bireyler

Çalışmaya, Nisan 2014–Ekim 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'ne yatan HKHN alıcıları dahil edildi. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 09.06.2014 tarihinde kabul edildi (Karar no:303) (EK 1). Çalışmaya katılan hastalara çalışmanın kapsamı ve amacı anlatılarak, aydınlatılmış onam formu imzalatıldı (EK 2).

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı:

1. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından kemik iliği nakli için yatırılmış olmak,
2. Standart medikal tedavi almak,
3. Klinik olarak stabil durumda olmak.

Dışlama kriterleri aşağıdaki gibiydi:

1. Koopere olamamak,
2. Fonksiyonel kapasiteyi etkileyecek ortopedik problemi veya nörolojik hastalığı olmak,
3. Hematolojik malignite ve/veya nakil sürecinde karşılaşılan akciğer problemleri dışında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi ek akciğer hastalıkları ve kalp hastalığı bulunmak,
4. Pnömoni veya herhangi bir akut enfeksiyonu olmak,
5. Nakil sürecinde standart medikal tedavinin dışında tedavi uygulanmak.

3.2. Yöntem

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'ne kabul edilen hastalar, bilgisayar programı kullanılarak, tedavi ve kontrol olmak üzere rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi grubundaki hastalara inspiratuar kas eğitimi, mobilizasyona ek olarak aerobik egzersiz eğitimi ve kuvvet eğitimi uygulandı. Kontrol grubunda bulunan tüm hastalar yürüyüşten oluşan standart mobilizasyon programı ve günde altı kez on tekrardan oluşan insentif spirometre egzersizleri ile takip edildi. Araştırmaya katılan tüm hastalara standart nakil medikal tedavi protokolü uygulandı. Her iki gruptaki hastalardan çalışma günlüğü tutmaları istendi. Olguların solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, dispne algılaması, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kas kuvveti, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite düzeyi ve yorgunluk algılaması değerlendirildi.

3.2.1. Olguların Değerlendirilmesi

Hastaların fiziksel ve demografik özellikleri kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) vücut ağırlığı/boy² (kg/m²) formülü kullanılarak hesaplandı. Olguların hastalık ve nakil süreci ile ilgili bilgileri (tanı, tanı ile nakil arasında geçen süre, nakil öncesi uygulanan kemoterapi ve/veya radyoterapi sayısı) tıbbi kayıtlarından alındı. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Ölçeği ve Karnofsky Performans Ölçeği ile belirlenennakile girişteki performans derecesi ve yüzdesi, akut GvHH'nın varlığı, nakil tipi, kök hücre kaynağı, donör bilgileri, trombositopeni ve nötropenin varlığı ve nakili takiben hastanede kalış süresi kaydedildi.

Kullanılan ilaçlar, nakil öncesi ve sonrasında kortikosteroid kullanımı kaydedildi. Sigara öyküsü, solunum sistemi belirti ve bulguları (öksürük, nefes darlığı ve balgam) sorgulandı.

3.2.2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performans Ölçeği

Hastalığın seyrini ve hastanın günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanmasını değerlendirir.Hasta için uygun tedavi ve prognoza karar vermek amacıyla kullanılır.ECOG, 0-5 arası puan arasında değerlendirilir. Seviye "0" hiçbir kısıtlama olmaksızın tamamen aktif olmayı ve hastalık öncesi yapabildiği tüm aktiviteleri

yapabilmeyi; Seviye “5” ise, ölümü ifade eder. Yüksek ECOG Performans Ölçeği puanı, daha kötü bir fonksiyonel seviyeyi ifade eder (80).

3.2.3. Karnofsky Performans Ölçeği

Karnofsky Performans Ölçeği, hastaların genel iyilik halini ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığını ölçmek için kullanılır. Ölçek hastaların fonksiyonel bozukluklarının sınıflandırılmasını sağlar.Farklı tedavilerin etkilerini karşılaştırmak ve hastalığın seyrini belirlemek; fonksiyonel seviyelerinde değişikliği göstermede kullanılabilir. Karnofsky Performans Ölçeği 0-% 100 arasında puanlanır. Düşük puanlar günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığın azalması ve hastalık belirtilerindeki artışı gösterir.Tam 100 puan hastalık belirtisi ve hasta şikayeti olmadan normal sağlığı, 0 puan da ölüm durumunu belirtmektedir (81,82).

3.2.4. Nefes Darlığı Algılaması

Nefes darlığı algılaması Modified Medical Research Council (MMRC) Dispne Ölçeği kullanılarak belirlendi. MMRC dispne ölçeği, günlük yaşam aktiviteleri sırasındaki algılanan nefes darlığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir.Nefes darlığının hiç olmamasından (Seviye 0), tamamen nefes darlığı olmasına (seviye 5) kadar olan beş farklı durumu ölçer. Bireysel olarak veya görüşmeci tarafından uygulanabilir (83,84).

3.2.5. Solunum Fonksiyon Testi

Ölçümler spirometre (Vmax 220 SensorMedics Corporation, Yorba Linda, CA, ABD) ile Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) kriterlerine göre yapıldı.146 Solunum fonksiyon testinde birinci saniyesinde zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC), FEV_1/FVC oranı, tepe akım hızı (PEF) ve zorlu ekspirasyon ortası akım hızı ($FEF_{\%25-75}$) ölçüldü. Test oturma pozisyonunda yapıldı. Teknik olarak kabul edilebilir ve birbiri ile %95 oranında uyumlu üç manevradan en iyisi istatistiksel analiz için seçildi (85,86).Solunum fonksiyon testi parametreleri yaş, boy, vücut ağırlığı ve cinsiyete göre beklenen değerlerin yüzdesi olarak ifade edildi (87).

3.2.6. Solunum Kas Kuvveti

Solunum kas kuvveti, taşınabilir, elektronik ağız basınç ölçüm cihazı (Micro Medical MicroRPM, İngiltere) kullanılarak ATS/ERS kriterlerine göre ölçüldü (88).Maksimum statik inspiratuar basınç (MİP) maksimum ekspirasyon sonrasında rezidüel volümde; maksimum statik ekspiratuar basınç (MEP), maksimum inspirasyon sonrası total akciğer kapasitesinde ölçüldü. Testler oturma pozisyonunda, burun klipsi kullanılarak yapıldı.Hastalar sözel olarak cesaretlendirildi.Teknik olarak kabul edilebilir ve birbirinden %5'ten veya 5 cmH₂O'dan fazla fark göstermeyen en az üç ölçümün içinden en yüksek olanı analiz için seçildi. MİP ve MEP değerlerinin yaş ve cinsiyete göre normal değerleri bulunmaktadır (88).Ölçümlerin yorumlanmasında Evans ve Whitelaw'un referans eşitlikleri kullanıldı (89):

$$\text{Erkekler için: MİP}=120-(0.41 \times \text{Yaş})$$

$$\text{MEP}=174+(0.83 \times \text{Yaş})$$

$$\text{Kadınlar için: MİP}=108-(0.61 \times \text{Yaş})$$

$$\text{MEP}=131+(0.86 \times \text{Yaş})$$

3.2.7. Fonksiyonel Egzersiz Kapasitesi

Egzersiz kapasitesi, altı dakika yürüme testi (6DYT) ile değerlendirildi. Test ATS ve ERS kriterlerine göre yapıldı (90). 6DYT, aynı gün içinde iki kez yarım saat arayla uygulandı. Test yapılmadan önce hastalar en az 10 dakika dinlendirildi. Test öncesi ve sonrası oksijen satürasyonu, kalp hızı, kan basıncı, solunum frekansı, yorgunluk ve dispne algılaması kaydedildi. Oksijen saturasyonu taşınabilir pulse oksimetre (Spirodoc MIR, İtalya) kullanılarak; kalp hızı polar kalp hızı ölçüm cihazı (Polar FT I00, Çin) ile ölçüldü.Yorgunluk ve dispne algılamasının değerlendirilmesinde Modifiye Borg ölçeği kullanıldı.Modifiye Borg Ölçeği subjektif bir ölçektir. Bu ölçekte, hastalar istirahatteki ve/veya aktivite sırasındaki nefes darlığını 0-10 arasında puanlamaktadırlar En düşük 0 puan 'hiç yok' en yüksek 10 puan 'çok şiddetli' nefes darlığı olduğunu göstermektedir (91). Testin uygulanacağı koridordaki başlangıç ve bitiş noktaları belirlenip konilerle işaretlendi. Teste başlamadan önce hastalara, test sırasında dinlenebilecekleri ve bu sürenin test süresine dahil edileceği açıklandı. Olgulardan 30 metrelik düz bir koridorda 6 dakika süresince

kendi yürüme hızlarında olabildiğince hızlı fakat koşmadan yürümleri istendi. Hastayı cesaretlendirmek için test sırasında her bir dakikada bir standart ifadeler kullanıldı ve 6DYT mesafesi metre cinsinden kaydedildi. İki test arasından daha uzun olan mesafe değeri, analiz için seçildi (90). 6DYT için minimal klinik anlamlılık 54 m olarak alındı (92).Sağlıklı yetişkin popülasyonunda 6DYT mesafe değerinin yaş, cinsiyet, boy ve kiloya göre normal değerleri bulunmaktadır. Beklenen 6DYT mesafesinin hesaplanması için Gibbons ve ark. tarafından geliştirilen aşağıdaki referans eşitliği kullanıldı (93):

$$6DYT \text{ mesafe (m)}=868.8-(\text{yaş} \times 2.99)-(cinsiyet [\text{erkek}=0;\text{kadın}=1] \times 74.7)$$

3.2.8. Periferik Kas Kuvveti

Tüm olguların diz ekstansör kuvveti, dijital dinamometre (JTECH, Medical Commander PowertrackII, ABD) ile değerlendirildi. El kavrama kuvveti hidrolik dijital el dinamometresi (Baseline Evaluation Instruments, 300 lb Hydraulic Digital Hand Dynamometer, ABD) ile ölçüldü. Her bir bölgede kas testi sağ ve sol taraf için üç kez tekrarlanmış ve elde edilen en yüksek değer kaydedildi.İstatistiksel analiz için sağ ve sol tarafın ortalama değeri, hastaların yaşlarına göre beklenen yüzdeleri hesaplanmıştır (94,95).

3.2.9. Fiziksel Aktivite Düzeyi

Hastaların fiziksel aktivite düzeyi fiziksel aktivite monitörü (SenseWear Armband, Bodymedia, ABD) ile değerlendirildi.Fiziksel aktivite monitörü, hastaların gün boyunca harcadıkları enerji miktarı, adım sayısı, uyku süresini sürekli kaydeden hafif, portatif bir cihazdır.Kolun arka tarafında dirseğin üç parmak üstüne takıldı.İki gün boyunca kaydedilen veriler, cihazla birlikte sağlanan özel yazılım (InnerView, Bodymedia, ABD) ile analiz edildi (96).

3.2.10. Yorgunluk

Yorgunluk algılaması, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile değerlendirildi.YŞÖ geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış tek boyutlu bir ölçektir.Yorgunluğu puan aralığı 1-7 puan arasında değişen, 9 soru ile değerlendirir.

Ölçeğin toplam puan aralığı 9-63'tür.36 veya daha yüksek puan şiddetli yorgunluğu gösterir (97).

3.2.11. Depresyon

Hastaların depresyon değerlendirmesinde Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (MADÖ) kullanıldı (98). On maddeden oluşan bu ölçekte, görüşmeci, her maddeden alınan puanı, ölçeği geliştirenler tarafından iyi tanımlanmış şiddet basamaklarında (0-2-4-6) veya bu basamakların arasında (1-3-5) kalacak şekilde belirler. Değerlendirilen belirtinin şiddeti arttıkça, maddeden alınan puan da artar.Ölçekten alınan en düşük puan 0, en yüksek puan ise 60'dır.Ölçek herhangi bir zaman aralığı için kullanılabilir.Çalışmada iki aylık bir zaman aralığı kullanıldı.Ölçeğin depresyon şiddet dereceleri için duyarlılığı Kearns ve arkadaşları (1982) tarafından değerlendirilmiştir.Depresyon şiddeti MADÖ kullanılarak derecelendirilirken, ağır depresyonu tanımlamak için gerekli olan kesme noktası 35 puan olarak önerilmiştir (98).

3.2.12. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi, Avrupa Kanser Araştırması ve Tedavisi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi C30 (EORTC QLQ-C30 Versiyon 3.0) ölçeğinin Türkçe uyarlaması ile değerlendirildi (99,100).Ölçek bireysel uygulamalı bir ölçektir ve kansere özel toplam 30 sorudan oluşmaktadır. EORTC QLQ-C30; beş fonksiyonel ölçek (fiziksel, rol, bilişsel, duygusal ve sosyal), üç semptom ölçeği (yorgunluk, ağrı ve bulantı/kusma) ile bir genel sağlık ve yaşam kalitesi ölçeği olmak üzere, toplam dokuz alt bölümden oluşur.Ayrıca kanserli hastalar tarafından sık bildirilen çeşitli tek maddelik semptom (dispne, iştah kaybı, uyku bozukluğu, konstipasyon, diyare vb) değerlendirmesi ile hastalık ve tedavinin finansal etkilerinin sorgulanmasını da içerir.Fonksiyonel ölçek fiziksel (1-5. sorular), rol (6. ve 7. sorular), kognitif (bilişsel) (20. ve 25. sorular), emosyonel (21-24. sorular), sosyal (26. ve 27. sorular) ve global yaşam kalitesi (29. ve 30. sorular) olmak üzere altı alt boyut içerir. Semptom ölçeği yorgunluk (10., 12. ve 18. sorular), bulantı ve kusma (14. ve 15. sorular), ağrı (9. ve 19. sorular), dispne (8. soru), uyku bozukluğu (11. soru), iştahsızlık (13. soru), kabızlık (16. soru), ishal (17. soru) ve mali etki (28. soru) olmak üzere dokuz alt boyut içerir

(100).Ölçek sorularının değerlendirilmesinde 'EORTC QLQ-C30 (v.3.0) Scoring Manual' kullanıldı; 1.-28. sorulardakidörtlük, 29-30. sorulardaki yedilik puanlar, 0-100'lük puanlamaya uyarlandı. Fonksiyonel ölçekte yüksek puan, sağlık ve fonksiyon seviyesinin daha iyi olduğunu; semptom ölçeğinden elde edilen yüksek puan ise semptomatik açıdan kötüleşmeyi göstermektedir (101).

3.3. Pulmoner Rehabilitasyon Programı

3.3.1. İspiratuar Kas Eğitim Programı

İspiratuar kas eğitimi, T-IMT (Threshold IMT, Philips, USA) ile uygulandı. T-IMT hastanın hızlı veya yavaş nefes almasından bağımsız olarak, inspiratuar kasların kuvveti ve enduransı için her nefeste aynı basıncı sağlayan bir alettir. Bu cihaz akımdan bağımsız tek yönlü valfi ile inspirasyonda sürekli olarak sabit bir basınç sağlar. Aynı zamanda alet basıncı ayarlanabilir bir düzeneğe sahiptir. Alet basınç bölümü, ağızlık ve burun klipsinden oluşur. Uygulama sırasında inspirasyon fazına sabit basınç uygulanmaktadır. Eğitim grubuna MIP'in % 40'ından başlanıp, inspiratuar kas eğitimi verildi(102,103).Uygulamada olgulardan üst göğüs ve omuzlar gevşek pozisyonda oturmaları istendi. Burun klipsi takıldıktan sonra, hastaya dudaklarını aletin ağızlık kısmının etrafına sıkıca kapatarak, inspirasyon ve ekspirasyon yapması söylendi. Sekiz solunum döngüsünden sonra, 1-2 solunum kontrolü yapması istendi. Hasta bu döngüyü 20 dakika boyunca sürdürdü. Eğitim sırasında baş dönmesi, yorgunluk ve nefes darlığı gibi semptomların varlığı sorgulandı. Hastanın ağızlığı kullanmasına engel olacak mukozit varlığında egzersize ara verildi.

3.3.2 Aerobik Egzersiz Programı

Aerobik egzersiz programı hastalara koşubandı (Voit 1420, İspanya) ile uygulandı. Hastalar egzersize alınmadan önce doktor ve fizyoterapist tarafından değerlendirildi; egzersiz fizyoterapist eşliğinde yapıldı. Egzersize başlamadan aşağıdaki kriterlerden biri veya daha fazlası olduğunda egzersiz o gün ertelendi veya iptal edildi.

- Diastolik kan basıncı >95mmHg veya <45mmHg,
- İstirahat kalp hızı >100atım/dk,

- Enfeksiyon işaretleri (vücut sıcaklığı>38°C, solunum frekansı>20soluk/dk.)
- Kanama işaretleri (peteşe, morluk, burun veya ağızda kanama)
- Trombositopeni (Plt <10 x10.e3/uL K/mm³), hemoglobin<7,5-9 g/dl.

Egzersiz boyunca hastaların kalp hızı ve oksijen saturasyonu pulseoksimetre ile takip edildi. Hafif tempoda yürüyüşten oluşan ısınma ve soğuma periyodlarını içeren 20-30 dakika egzersiz programı maksimum kalp hızının %60-80'inde haftanın 5 günü uygulandı (104).

3.3.3 Alt Ekstremitte Kuvvetlendirme Programı

Alt ekstremitte kuvvetlendirme programı diz ekstansörlerini kuvvetlendirmeye yönelik ilerleyici egzersiz programından oluştu. Yükleme miktarına hastanın kapasitesine göre karar verildi. Modifiye borg skalası direncin miktarına karar vermek için kullanıldı. Orta şiddette egzersiz programı 3 'orta şiddette' değerine göre karar verildi (104).

İstatistiksel Analiz

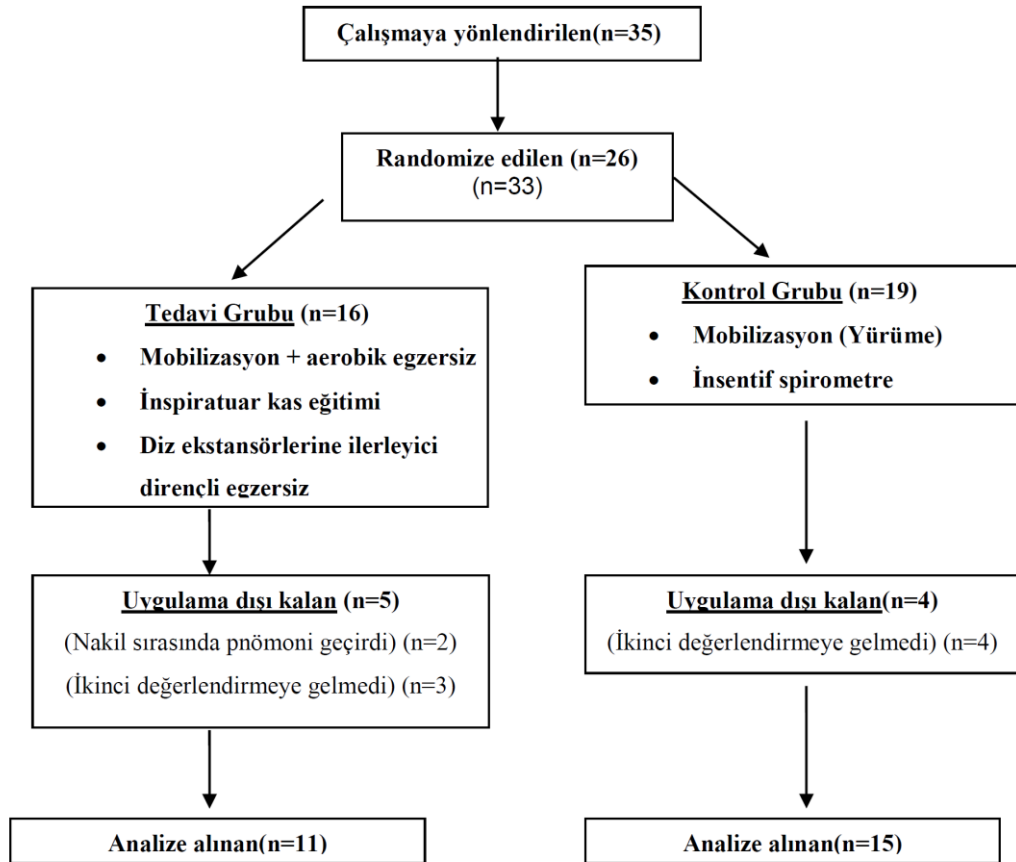
İstatistiksel analiz için Windows tabanlı SPSS 15.0 istatistiksel analiz programı kullanıldı. Bu çalışmada %80 güç ve %5 tip-1 hata ile 6DYT ile değerlendirilen fonksiyonel egzersiz kapasitesindeki klinik anlamlılık olan 54 m artış için, her bir gruba 15'er hasta alınması gerektiği hesaplandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, sayımla belirtilen değişkenler için yüzde (%) değeri; normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR) kullanılarak verildi. Tedavi ve kontrol gruplarının inspiratuar kas eğitimi öncesinde normal dağılıma uyan değişkenlerinin karşılaştırılmasında Student t testi kullanıldı. Gruplar arası fark ortalama±standart sapma ve %95 Güven Aralığı (95% CI) kullanılarak verildi. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayımla belirlenen değişkenler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İspiratuar kas eğitiminin fonksiyonel egzersiz kapasitesi, solunum kas kuvveti, solunum fonksiyon testi parametreleri, nefes darlığı algısı ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin araştırılması için iki yönlü varyans analizi (ANOVA) testi

uygulandı. *Post-hoc* karşılaştırmalar için *syntax* yazıldı ve Bonferroni testi kullanıldı. İstatistiksel analizde yanılma olasılığı $p < 0.05$ olarak belirlendi (105).

4. BULGULAR

4.1. Bireyler ve Değerlendirme Sonuçları

Çalışmaya Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Servisi ve Kemik İliği Nakil Ünitesi'ne HKHN için yatırılan ve dahil edilme kriterlerine uyan 35 hasta ile başlandı. Tedavi grubundaki 16 hastadan 2'si nakil sırasında pnömoni geçirdiği için, üç olgu ise, son değerlendirmeye gelmediği için verileri analize alınmadı. Kontrol grubundaki 19 hastadan 4'ü dolayı son değerlendirmeye gelmediği için çalışma dışı kaldı ve verileri analize dahil edilmedi. Çalışma tedavi grubunda 11, kontrol grubunda 15 olmak üzere toplam 26 hasta ile tamamlandı. Tedavi grubundaki hastalara inspiratuar kas eğitimi, mobilizasyona ek olarak aerobik egzersiz eğitimi ve diz ekstansörlerine kuvvetlendirme eğitimi uygulandı.(Şekil 4.1). Kontrol grubundaki olgular standart mobilizasyon programı ve insentif spirometre egzersizleri ile takip edildi.



Şekil 4.1. Tedavi ve kontrol grubu hastalarının dağılımı

Çalışmaya alınan tedavi ve kontrol grubundaki olguların yaş, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ortalamaları istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4.1). Grupların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4.2). Çalışmaya alınan tedavi ve kontrol grubu hastalarının tanı dağılımları Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Gruplardaki hastaların tanı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Tedavi ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p ^φ
	X±S	X±S	%95CI		
Yaş (yıl)	37.27±15.44	45.00±15.10	(-20.34)-(4.88)		0.217
Boy (cm)	166.36±9.90	164.46±11.13	(-6.67)-(10.47)		0.651
Vücut ağırlığı (kg)	71.07±14.93	73.47±14.27	(-14.32)-(9.52)		0.681
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	26.04±7.02	27.33±5.58	(-6.38)-(3.80)		0.606

^φStudent t testi.

Tablo 4.2. Tedavi ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımının karşılaştırılması

Grup	Erkek		Kadın		p ^δ
	n	%	n	%	
Tedavi Grubu	6	54.5	5	45.5	
Kontrol Grubu	10	66.7	5	33.3	0.689

^δFisher kesin ki-kare testi.

Tablo 4.3. Tedavi ve kontrol gruplarının tanı dağılımlarının karşılaştırılması

Tanı	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p ^δ
	n	%	n	%	
Akut lenfoblastik lösemi	1	9.1	2	13.3	
Myelodisplastik sendrom	1	9.1	1	6.7	
Aplastik anemi	0	0	1	6.7	
Akut myeloid lösemi	3	27.3	7	46.7	0.548
Non hodgkin lenfoma	2	18.2	1	6.7	
Hodgkin lenfoma	2	18.2	0	0	
Multipl myelom	2	18.2	3	20.0	

^δKi-kare testi.

Tablo 4.4. Tedavi ve kontrol gruplarının hastalık sürelerinin karşılaştırılması

Süre	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	%95CI	p ^φ
	X±S	X±S		
Hastalık süresi (gün)	604.36±579.09	700.42±1387.28	(-1021.80)-(829.66)	0.832

^φStudent t testi.

Grupların ECOG ve Karnofsky performans ölçekleri puanları istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05, Tablo 4.5). Tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların nakil yaşlarının karşılaştırılması Tablo 4.6’da verilmiştir. Gruplardaki hastaların nakil yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05, Tablo 4.6)

Tablo 4.5. Tedavi ve kontrol gruplarının ECOG ve Karnofsky Performans ölçekleri puanlarının karşılaştırılması

Ölçekler	Tedavi Grub Kontrol Grubu			
	X±S	X±S	%95 CI	p ^φ
ECOG performans ölçeği (0-5)	1.09±0.30	1.00±0.00	(-0.06)-(0.25)	0.251
Karnofsky performans ölçeği (0-100%)	95.45±9.34	96.00±5.07	(-6.41)-(5.32)	0.850

^φStudent t testi.

Tablo 4.6. Tedavi ve kontrol gruplarının nakil yaşlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	%95CI	p ^φ
	X±S	X±S		
Nakil yaşı (yıl)	32.27±15.44	45.00±15.10	(-20.34)-(4.88)	0.217

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının nakil tipi dağılımı Tablo 4.7’ de gösterilmiştir. Grupların nakil tipi istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05, Tablo 4.7). Tedavi ve kontrol grubundaki hastaların donör tipi dağılımı ve donör cinsiyeti dağılımı Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’da verilmiştir. Tedavi ve kontrol grubundaki hastaların donör tipleri ve donör cinsiyeti dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05, Tablo 4.8, Tablo 4.9). Tedavi ve kontrol gruplarının akut GvHH görülme oranlarının karşılaştırılması Tablo 4.10’da verilmiştir. Grupların akut GvHH görülme oranları istatistiksel olarak benzerdi (p>0.05, Tablo 4.10).

Tablo 4.7. Tedavi ve kontrol gruplarının nakil tipi karşılaştırılması

	Allojeneik		Otolog		p ^δ
	n	%	n	%	
Tedavi Grubu	6	54.5	5	45.5	0.218
Kontrol Grubu	12	80	3	20	

^δFisher kesin ki-kare testi.

Tablo 4.8. Tedavi ve kontrol gruplarının donör tiplerinin karşılaştırılması

	HLA-uyumlu akraba		HLA-uyumlu akraba dışı		p ^δ
	n	%	n	%	
Tedavi Grubu	6	100	0	0	0.529
Kontrol Grubu	10	83.3	2	16.7	

^δFisher kesin ki-kare testi.

Tablo 4.9. Tedavi ve kontrol gruplarının donör cinsiyetlerinin karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		p ^δ
	n	%	n	%	
Tedavi Grubu	2	33.3	4	66.7	1.000
Kontrol Grubu	5	41.7	7	58.3	

^δFisher's kesin ki-kare testi.

Tablo 4.10. Tedavi ve kontrol gruplarının akut GvHH görülme oranlarının karşılaştırılması

		Tedavi Grubu		Kontrol Grubu		p ^δ
		n	%	n	%	
Akut GVHH	Var	2	33.3	5	41.7	1.000
	Yok	4	66.7	7	58.3	

^δFisher's kesin ki-kare testi.

Tablo 4.11. Tedavi ve kontrol gruplarının nakil öncesi uygulanan kemoterapi sayılarının karşılaştırılması

	Kemoterapi sayısı								p ^δ
	Yok		1 seri		2 seri		>2 seri		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Tedavi Grubu	1	9.1	1	9.1	1	9.1	8	72.7	0.978
Kontrol Grubu	1	6.7	2	13.3	1	6.7	11	73.3	

^δKi-kare testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının sigara öykülerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de verilmiştir. Grupların sigara öyküleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo 4.12).Tedavi ve kontrol gruplarının sigara maruziyeti bulguları Tablo 4.13’te verilmiştir. Sigara maruziyeti ortalaması açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.12. Tedavi ve kontrol gruplarının sigara öykülerinin karşılaştırılması

	Bırakmış		Hiç içmemiş		p ^δ
	n	%	n	%	
Tedavi Grubu	6	54.5	5	45.5	0.689
Kontrol Grubu	10	66.7	5	33.3	

^δFisher’s kesin ki-kare testi.

Tablo 4.13. Tedavi ve kontrol gruplarının sigara maruziyetinin karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p ^φ
	X±SS	X±SS	
Sigara maruziyeti (paketx yıl)	5.18±6.40	12.16±14.54	0.151

^φStudentt testi .

Tedavi ve kontrol gruplarındaki olguların hiçbirinde istirahat sırasında nefes darlığı yoktu ($p>0.05$).Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi aktivite sırasındaki nefes darlığı karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir. Grupların aktivite sırasındaki nefes darlığı algılaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.14. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi aktivite sırasındaki nefes darlığının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	p ^φ
	X±SS	X±SS	
M.Borg dispne ölçeği(0-10)	0.45±1.03	1.30±1.55	0.131

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi MMRC puanları istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi MMRC puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	%95CI	p ^φ
	X±SS	X±SS		
MMRC (0-4)	0.45±0.68	0.93±1.03	(-1.22)—(0.26)	0.195

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.16'da verilmiştir. Tedavi grubunda iki (%18.18) hastanın FEV₁/FVC oranı ve beş (%45) hastanın FEF_{%25-75} değeri beklenen değerlerin %80'inin altındaydı. Kontrol grubunda ise, (%13.33) hastanın FVC değeri, iki (%13.33) hastanın FEV₁ değeri, beş (%33.33) hastanın FEV₁/FVC değeri, bir (%6.66) hastanın PEF değeri ve altı (%40) hastanın FEF_{%25-75} değeri beklenen değerlerin %80'inden azdı. Grupların tedavi öncesi FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF ve FEF_{%25-75} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05, Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	%95CI	p ^φ
	X±S	X±S		
FVC (%)	93.60±5.52	97.35±13.99	(-13.47)-(5.97)	0.363
FEV₁ (%)	91.50±9.73	96.32±15.64	(-16.45)-(6.80)	0.399
FEV₁/FVC(%)	82.80±6.51	82.39±6.27	(-5.07)-(5.87)	0.881
PEF (%)	91.20±8.44	95.47±14.03	(-14.63)-(6.07)	0.401
FEF_{%25-75} (%)	77.30±23.16	84.15±33.19	(-32.85)-(19.14)	0.588

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.17'de verilmiştir. Tedavi grubunda dört (%36.36) hastanın MİP değeri 80 cmH₂O dört (%36.36) hastanın %MİP değerinin beklenen değerlerin %80'inin altında olduğu belirlendi. Kontrol grubunda altı (%40) hastanın MİP değeri ve iki (%13.33) hastanın MEP değeri 80 cmH₂O'nun altındaydı. Bu grupta altı (%40)

hastanın %MİP değeri ile üç (%20) hastanın %MEP değeri beklenen değerin %80'inin altındaydı. Grupların tedavi öncesi MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	%95CI	p^{ϕ}
	X±S	X±S		
MİP (cmH₂O)	90.45±18.71	85.13±24.42	(-12.88)-(23.52)	0.552
%MİP	95.41±17.16	91.54±25.74	(-14.61)-(22.36)	0.669
MEP (cmH₂O)	117.54±26.29	109.40±30.27	(-15.35)-(31.64)	0.481
%MEP	63.85±14.51	55.33±13.99	(-3.12)-(20.15)	0.144

ϕ Student t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi 6 dakika yürüme testi öncesi ölçülen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 4.18'de gösterilmiştir. Altı dakika yürüme testi sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı, oksijen saturasyonu, solunum frekansı, dispne ve yorgunluk parametrelerindeki değişim gruplar arasında istatistiksel olarak benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4.18). Kontrol grubunun 6DYT sonrası quadriseps kas yorgunluğu daha fazlaydı ($p<0.005$).

Tablo 4.18 Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi altı dakikalık yürümetesti değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi Grubu			Kontrol Grubu			Gruplar arası p
	X±S	X±S	Grup içi p	X±S	X±S	Grup içi p	
	Başlangıç	Bitiş	p	Başlangıç	Bitiş	p	
Kalp hızı (atım/dk)	89.54±17.35	144.55±17.27	* <0.001	95.26±10.50	144.93±19.77	* <0.001	0.495
Zirve kalp hızı (%)	79.43±9.75	83.25±11.22	0.478	82.99±10.40	76.32±16.19	0.097	0.111
Sistolik kan basıncı (mmHg)	112.54±11.58	135.90±14.28	0.001	121.66±11.44	147.00±18.78	* <0.001	0.314
Diastolik kan basıncı (mmHg)	73.27±9.48	79.00±10.63	* 0.088	76.26±13.87	82.33±12.65	* 0.013	0.160
SpO₂ (%)	97.63±1.02	96.36±1.80	0.273	96.73±1.33	95.86±2.32	* 0.043	0.264
Solunum frekansı (soluk/dk)	16.18±4.23	29.63±6.62	* <0.001	20.53±3.66	32.80±6.96	* <0.001	0.833
Dispne-Borg (0-10 puan)	0.00±0.00	0.77±1.25	* 0.067	0.03±0.12	0.93±1.27	* 0.013	0.768
Yorgunluk-Borg (0-10 puan)	0.00±0.000	0.59±0.88	0.073	0.43±0.72	1.13±1.35	* 0.021	0.879
Quadriceps yorgunluk-Borg (0-10 puan)	0.04±0.15	0.04±0.15	0.996	0.06±0.25	0.93±1.22	* 0.001	* 0.028
Mesafe (m)	533.69.38±97.89			517.64±111.91			0.707
Mesafe (%)	73.56.03±10.23			72.63±12.08			0.838

ANCOVA testi, ^xStudent t testi, *p<0.05

İki grubun tedavi öncesi el kavrama ve quadriceps femoris kas kuvveti değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05, Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi el kavrama ve quadriceps femoris kas kuvveti değerlerinin karşılaştırılması

Kas kuvveti	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	%95CI	p ^φ
	X±S	X±S		
El kavrama kuvveti (kg)	30.81±6.34	32.20±10.21	(-56.80)-(35.27)	0.552
%El kavrama kuvveti	59.60±8.79	64.82±16.52	(-16.56)-(6.10)	0.237
Quadriceps femoris (N)	289.18±52.58	294.99±58.64	(-8.60)-(5.83)	0.696
%Quadriceps femoris	64.26±12.00	62.75±12.90	(-8.76)-(11.76)	0.542

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ölçülen fiziksel aktivite parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$, Tablo 4.20). İki grubun tedavi öncesi Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve MADÖ puanları birbirine benzerdi ($p>0.05$, Tablo 4.21, Tablo 4.22).

Tablo 4.20. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ölçülen fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu	p ^φ
	X±S	X±S	%95CI	
Toplam enerji harcaması (J)	8883.05±2537.86	8543.13±1070.37	(-1176.82)-(1711.73)	0.706
Fiziksel aktivite süresi (dk)	62.95±60.59	48.00±37.52	(-24.77)-(54.68)	0.445
Uzanma süresi (dk)	528.77±119.09	608.96±132.11	(-184.12)-(23.73)	0.124
Aktivite enerji harcaması (J)	1130.31±1210.39	812.43±612.82	(-428.29)-(1064.06)	0.388
Ortalama adım sayısı (adım)	3455.68±2553.06	3885.56±2529.79	(-2510.46)-(1650.69)	0.674
Uyuma süresi (dk)	435.36±110.49	480.33±106.57	(-133.63)-(43.69)	0.306
Ortalama MET değeri (ml/kg/dk)	1.32±0.25	1.23±0.16	(-0.07)-(0.26)	0.250
Cihazı taşıma süresi (dk)	1346.18±160.45	1382.73±90.77	(-138.66)-(65.56)	0.467

^φStudent t testi.

Tablo 4.21. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu	p ^φ
	X±SS	X±SS	%95CI	
Yorgunluk Şiddet Ölçeği (9-63)	37.18±14.52	34.26±12.90	(-8.22)-(14.05)	0.594

^φStudent t testi.

Tablo 4.22. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi Montgomery Âsberg Depresyon Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu	
	X±SS	X±SS	%95CI	p ^φ
MADÖ (0-40)	6.00±3.97	8.13±9.44	(-8.40)-(-4.14)	0.490

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi EORTC yaşam kalitesi ölçeği puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.23'te verilmiştir. Grupların EORTC yaşam kalitesi ölçeği puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo4.23).

Tablo 4.23. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi EORTC yaşam kalitesi ölçeği puanlarının karşılaştırılması

EORTC	Tedavi Grubu		Kontrol Grubu	
	X±S	X±S	%95CI	p ^φ
Semptom ölçeği (0-100)	19.13±13.95	16.29±12.99	(-8.14)-(-13.81)	0.598
Fonksiyonel ölçek (0-100)	77.06±12.84	85.73±15.96	(-20.75)-(-3.41)	0.152
Genel sağlık durumu (0-100)	74.24±18.04	71.66±23.10	(-14.74)-(-19.89)	0.762

^φStudent t testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.24'te verilmiştir. Tedavi sonrası gruplar arası solunum fonksiyon testi değerlerindeki değişim, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tablo 4.24. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası solunum fonksiyon testi değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
FVC (%)	93.60±5.52	92.30±5.53	0.717	97.35±13.99	95.24±19.41	0.320	0.713
FEV ₁ (L)	3.00±1.01	2.94±0.91	0.403	3.04±1.07	3.04±1.08	0.993	0.525
FEV ₁ (%)	91.50±9.73	90.30±8.04	0.657	96.32±15.64	97.13±19.70	0.723	0.574
FEV ₁ /FVC (%)	82.80±6.51	83.00±7.11	0.877	82.39±6.27	84.77±6.85	0.114	0.356
PEF (L)	7.03±1.55	6.52±1.44	0.055	7.56±2.17	7.48±2.42	0.689	0.212
PEF (%)	88.50±7.07	86.00±10.33	0.359	95.48±14.03	93.55±15.15	0.581	0.688
FEF _{%25-75} (L)	3.23±1.43	3.21±1.30	0.861	3.41±1.83	3.50±1.63	0.459	0.279
FEF _{%25-75} (%)	77.30±23.16	77.40±20.32	0.869	84.15±33.19	88.20±31.43	0.333	0.439

ANCOVA testi.

İki grubun tedavi öncesi ve sonrası MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.25'te verilmiştir. Pulmoner rehabilitasyon sonrası tedavi grubunun MİP ve %MİP değerlerindeki artış, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0.05, Tablo 4.25). Tedavi grubunun MEP ve %MEP değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldı (p<0.05, Tablo 4.25). Kontrol grubunda ise MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlemlendi (p<0.05, Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası MİP, MEP, %MİP ve %MEP değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
MİP (cmH ₂ O)	90.45±18.71	94.09±18.27	0.233	85.13±24.42	73.93±20.55	*0.001	*0.003
MİP (%)	95.41±17.16	99.22±16.64	0.247	91.54±25.74	79.61±21.42	*0.001	*0.003
MEP (cmH ₂ O)	117.54±26.29	102.63±26.45	*0.036	109.40±30.27	98.00±27.60	*0.022	0.922
MEP (%)	63.85±14.51	55.84±14.64	*0.043	55.33±13.99	49.73±13.55	*0.018	0.992

*p<0.05, ANCOVA testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrasında 6DYT fark değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.26'da verilmiştir. Pulmoner rehabilitasyon sonrası, kontrol grubunun kalp hızı fark değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi (p<0.05, Tablo 4.26). İki grubun kalp hızı fark değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05, Tablo 4.26).

İki grubun tedavi öncesi ve sonrası 6DYT mesafesi ve %6DYT değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.27’de verilmiştir. Tedavi sonrası, tedavi grubunun 6DYT mesafesi ve %6DYT mesafesi değerleri korundu ($p>0.05$, Tablo 4.27). Kontrol grubunun 6DYT mesafesi ve %6DYT mesafesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.05$, Tablo 4.27). İki grup arasında tedavi sonrası 6DYT mesafesi ve %6DYT mesafesi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4.27).

Tablo 4.26. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası uygulanan 6 dakika yürüme testi fark değerlerinin karşılaştırılması

	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
ΔKalp hızı (atım/dk)	55.00±13.33	53.09±16.89	0.925	49.66±16.37	35.60±20.53	*0.003	*0.051
ΔSistolik kan basıncı (mmHg)	23.36±14.84	26.27±18.21	0.736	25.33±19.59	18.40±11.54	0.122	0.206
ΔDiastolik kan basıncı(mmHg)	5.72±7.77	5.72±11.61	0.947	6.06±11.82	7.73±8.68	0.498	0.623
ΔSaO ₂ (%)	-1.27±2.14	-1.09±1.51	0.926	-0.86±2.61	-0.86±3.15	0.786	0.805
ΔSolunum frekansı (soluk/dk)	13.45±6.20	13.81±7.66	0.557	12.26±5.94	10.40±3.31	0.123	0.150
ΔDispne-Borg	0.77±1.25	0.40±0.80	0.222	0.90±1.28	0.80±1.37	0.810	0.435
ΔYorgunluk-Borg	0.59 ±0.88	0.90±1.42	0.561	0.70±1.09	1.00±1.41	0.368	0.883
ΔQuadriceps yorgunluk-Borg	0.00 ±0.00	0.18±0.40	0.701	0.86±1.18	0.80±1.32	0.565	0.528

* $p<0.05$, ANCOVA testi.

Tablo 4.27. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası 6DYT mesafesi ve %6DYT değerlerinin karşılaştırılması

6DYT	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplararası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Mesafe (m)	533.69±97.89	513.63±84.11	0.348	517.64±111.91	467.51±118.53	*0.004	0.199
%Mesafe	73.56±10.23	70.98±9.30	0.372	72.63±12.08	65.55±13.83	*0.005	0.193

* $p<0.05$, ANCOVA testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.28’de verilmiştir. Gruplar arası ve grup içi MMRC puanı değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo 4.28).

İki grubun tedavi öncesi ve sonrası el kavrama ve quadriceps femoris kas kuvvetlerinin karşılaştırılması Tablo 4.29'da verilmiştir. Tedavi grubunun el kavrama kuvveti ve quadriceps femoris kuvvetinde tedavi sonrasında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$, Tablo 4.29). Kontrol grubunun el kavrama kuvveti ve quadriceps femoris kuvveti tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldı ($p<0.05$, Tablo 4.29). Gruplar arasında el kavrama kuvveti ve quadriceps kas kuvveti değişimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4.29).

Tablo 4.28. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası MMRC dispne ölçeği puanlarının karşılaştırılması

	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplararası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
MMRC dispne ölçeği (0-4)	0.45±0.68	0.54±0.68	0.947	0.93±1.03	1.00±0.92	0.395	0.553

ANCOVA testi.

Tablo 4.29. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası el kavrama ve quadriceps femoris kas kuvvetlerinin karşılaştırılması

	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
El kavrama (kg)	30.81±6.34	29.86±8.12	0.557	32.20±10.21	27.43±10.25	*0.007	0.150
%El kavrama	59.59±8.78	56.76±9.82	0.259	64.82±16.52	54.63±16.34	*0.004	0.237
Quadriceps femoris (N)	289.18±52.18	264.36±70.00	0.184	299.94±58.64	241.46±85.46	*0.001	0.189
%Quadriceps femoris	61.10±10.10	56.37±13.98	0.113	66.72±11.74	55.06±14.25	*0.002	0.313

* $p<0.05$, ANCOVA testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.30'da verilmiştir. Gruplar arası ve grup içi değişim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4.30).

İki grubun tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve MADÖ puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.31 ve Tablo 4.32'de verilmiştir. Yorgunluk Şiddet Ölçeği ve MADÖ puanlarındaki gruplar arası ve grup içi değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, Tablo 4.31 ve Tablo 4.32).

Tablo 4.30. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası fiziksel aktivite parametrelerinin karşılaştırılması

Parametre	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Toplam enerji harcaması (J)	8883.05±2537.86	7457.80±7457.80	0.79	8543.13±1070.38	8463.03±1935.53	0.708	0.248
Fiziksel aktivite süresi (dk)	69.05±60.21	44.40±38.11	0.287	48.00±37.53	39.50±40.47	0.146	0.920
Uzanma süresi (dk.)	522.85±123.82	468.90±185.95	0.170	608.97±132.12	628.03±193.12	0.413	0.127
Aktivite enerji harcaması (J)	1239.45±1217.49	1119.65±1628.29	0.678	812.43±612.82	697.83±781.10	0.347	0.368
Ortalama adım sayısı (adım)	3629.95±2621.30	2032.00±1030.23	0.088	3885.57±2529.80	3227.90±3824.03	0.502	0.352
Uyuma süresi (dk)	423.20±108.44	372.25±155.03	0.124	480.33±106.57	472.50±139.25	0.829	0.188
Ortalama MET değeri (ml/kg/dk)	1.36±0.24	1.23±0.17	0.984	1.34±0.27	1.17±0.25	0.215	0.451
Cihazı taşıma süresi (dk)	1336.85±165.96	1251.75±397.22	0.782	1382.73±90.78	1701.37±1313.85	0.256	0.355

ANCOVA testi.

Tablo 4.31. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Yorgunluk Şiddet Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (9-63 puan)	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
	37.18±14.52	33.90±11.40	0.504	34.26±12.90	37.60±13.92	0.381	0.286

ANCOVA testi.

Tablo 4.32. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası Montgomery-Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği puanlarının karşılaştırılması

MADÖ (0-60)	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
	6.00±3.97	5.72±7.05	0.719	8.13±9.44	8.40±8.47	0.726	0.618

ANCOVA testi.

Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası EORTC yaşam kalitesi ölçeği puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.33'te verilmiştir. Grupların EORTC fonksiyonel ve genel sağlık durumu puanlarındaki değişim istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0.05$, Tablo 4.33). Semptom ölçeği puanlarındaki değişim istatistiksel olarak farklıydı ($p<0.05$, Tablo 4.33). Kontrol grubunun semptom ölçeği ortalama

skorlarında istatistiksel olarak bir artış oldu ($p < 0.05$, Tablo 4.33); genel sağlık durumu ölçeği ortalama skorları ise anlamlı olarak azaldı ($p > 0.05$, Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Tedavi ve kontrol gruplarının tedavi öncesi ve sonrası EORTC yaşam kalitesi ölçeği değerlerinin karşılaştırılması

EORTC	Tedavi grubu			Kontrol grubu			
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Grup içi	Gruplar arası
	X±SS	X±SS	p	X±SS	X±SS	p	p
Semptom ölçeği (0-100)	19.14±13.96	16.27±8.20	0.595	16.30±13.00	25.38±11.40	*0.004	*0.021
Fonksiyonel ölçek (0-100)	77.06±12.85	79.67±9.53	0.972	85.73±15.97	76.89±19.30	0.095	0.292
Genel sağlık durumu (0-100)	74.24±18.05	64.40±11.24	0.348	71.67±23.10	60.00±18.15	*0.004	0.537

* $p < 0.05$, ANCOVA testi.

5. TARTIŞMA

Akut myeloid lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignansileri olan hastalar hematopoietik kök hücre nakli öncesi hazırlama rejimi olarak, sonrasında ise küratif terapi olarak yüksek doz kemoterapi alırlar. Özellikle nakil sonrası yakın dönemde yüksek dozdaki terapiler sonucunda hastaların sağlık durumlarında anlamlı bir düşüş görülür. Sağlık durumundaki bu düşüş hastaların yaşantılarını her yönden etkiler ve bunun etkisi tedaviyi takiben yıllarca hissedilebilir. Yüksek doz kemoterapi ve hematopoietik kök hücre naklini takiben fiziksel aktivitenin azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hastalarda fiziksel inaktivitenin süresi uzayabilir ve fiziksel dekonduzyona, kas kaybına ve kuvvet ve enduransın azalmasına neden olabilir (7,9-11,105).

Çalışmamıza yaş ortalaması 41.14 ± 15.27 yıl olan toplam 26 birey katıldı. Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması literatür ile uyumluydu (105). Bireyler nakil öncesi değerlendirmeleri tamamlandıktan sonra rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Bir gruba aerobik egzersiz, quadriseps dirençli egzersiz ve İKE' den oluşan pulmoner rehabilitasyon, diğer gruba ise solunum egzersizleri ve mobilizasyon uygulandı.

Pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireylerin 5'i akut lösemi, 2'si Non-Hodgkin Lenfoma, 2'si Hodgkin Lenfoma, 2'si multiple myelom idi. Kontrol grubundaki bireylerin 10'u akut lösemi, 1'i aplastik anemi, 1'i Non-Hodgkin Lenfoma, 3'ü multiple myelom idi. Çalışmamızda gruplarımızın birbirine benzer olması pulmoner rehabilitasyonun etkisinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Bireylerin sahip oldukları hastalık grupları literatür ile benzerdi (105).

Karnofsky Performans Ölçeği skoru pulmoner rehabilitasyon grubunda 95.45 ± 9.34 puan, kontrol grubunda ise 96.00 ± 5.07 puan idi. Her iki grubun da skorlarının yüksek olması hastaların fonksiyonel kapasitelerinin fazla etkilenmediğini göstermektedir. Daha düşük skordaki hastaların üzerinde pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireylerin 6'sı allojeneik kök hücre nakli, 5'i otolog kök hücre nakli oldu. Diğer grupta ise bireylerin 12'si allojeneik, 3'ü otolog kök hücre nakli oldu. Gruplar arasında fark olmaması sonuçlarımızı etkilememesi açısından olumludur. Allojeneik kök hücre naklinden sonra, otolog kök hücre naklinden farklı olarak hastaların ek immünsüpresan tedavi almaları gerekir. Ancak özellikle nakil sırasında yapılan az sayıdaki çalışmalarda da çalışmamızdaki gibi otolog ve allojeneik kök hücre nakil yapılanlar aynı grupta toplanmıştır (105). Bunun nedeninin aradaki farka rağmen her iki kök hücre nakil alıcılarının klinik özelliklerinin benzer olmasına bağlıyoruz.

Çalışmamızda pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireylerin 2'si, diğer gruptaki bireylerin 5'inde akut GvHH görülmüştür. Sonuçlarımız literatür ile uyumludur. Literatürdeki çalışmaların metodlarının ve vaka sayılarının farklı olmasından dolayı bu konu üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamıza katılan bireylerin sigara öyküleri incelendiğinde pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireylerin 5'i (%45.5) hiç sigara içmemiş, 6'sı (%54.5) 5.18 ± 6.40 paket x yıl sigara içmişti. Kontrol grubundaki bireylerin ise 5'i (%33.3) hiç sigara içmemiş, 10'u (%66.7) 12.16 ± 14.54 paket x yıl sigara içmişti. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası, değiştirilebilir yaşam stili faktörlerinin kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisinin araştırıldığı 2362 alıcının dahil edildiği bir çalışmada sigara ile iskemik kalp hastalığı ve diyabet arasında bir ilişki bulunmuştur (107). Literatür incelendiğinde sigara içmemenin ve sigara dumanına maruz kalmamanın faydalarının anlatıldığı çalışmalar vardır (108). Bu yüzden bireyler tekrar sigaraya başlamamaları ve dumanından kaçınmaları konusunda bilgilendirildi.

Nakil öncesi yapılan nefes darlığı değerlendirmesinde pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireylerin MMRC skorları 0.45 ± 0.68 , Modifiye Borg Skalası değerleri 0.45 ± 1.03 , diğer gruptaki hastaların ise sırasıyla 0.93 ± 1.03 ve 1.30 ± 1.55 'ti. MMRC skorları ile Modifiye Borg Skalası değerleri incelendiğinde bireylerin efor dışında

nefes darlığı şikayeti bulunmadığı görüldü. Literatürde de nakil öncesinde nefes darlığı şikayeti bildirilmemiştir (7-9,105).

Nakil öncesi ve sonrası yapılan solunum fonksiyon testlerinde her iki grupta da anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Baumann ve arkadaşlarının nakil süresince uygulanan egzersiz eğitiminin etkilerini incelediği randomize kontrollü çalışmada egzersiz grubu ile kontrol grubunun solunum fonksiyonlarında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (11). Ancak, egzersiz grubunda artma eğilimi, kontrol grubunda ise azalma eğilimi olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları Baumann ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur.

Hematopoitik kök hücre nakli olan hastalarda pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı %60'lara kadar çıkabilmektedir (32). Nakil sonrası görülen değişik pulmoner patolojiler çok etkenden kaynak alır ve nakil öncesi uygulanan kemoterapi ve radyoterapi ile nakil öncesi uygulanan kemoterapi ve radyoterapi rejimleri, nakil işleminin kendisi ve GvHH'nın allojeneik etkisinin birikimine bağlı meydana gelebilir (56). Çalışmamızda pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireylerin 8'i (%72.7), diğer gruptakilerin ise 11'i (%73.3) 2 seriden fazla kemoterapi aldı. Nakil süresince pnömoni geçiren eğitim grubundaki 2 birey eğitimi tamamlayamayıp çalışma dışı kaldı.

Hematopoitik kök hücre nakli olan hastalarda solunum fonksiyonlarını araştıran çalışmalar olmasına rağmen solunum ve iskelet kas kuvvetini araştıran az sayıda çalışma vardır (9). Organ fonksiyon bozukluğu naklin önemli bir komplikasyonu olmasına rağmen kas iskelet sisteminin ne kadar etkilendiği iyi açıklanmamıştır. Nakil sonrası GvHH'na bağlı polimiyozit veya myastenia gravis yüzünden görülen klinik olarak anlamlı kas zayıflığını gösteren vaka serileri vardır (108-110). Bu çalışmalara ek olarak White ve ark. nakil öncesi 56 hastanın solunum ve iskelet kas kuvvetini değerlendirmiş ve hastaların %42'sinde MIP'in, %89'unda MEP'in beklenen değerlerinin %80'nin altına düştüğünü göstermişlerdir (7). Kovalski ve ark. nakil sonrası değerlendirdikleri 44 hastada MIP'in %52 hastada, MEP'in %88 hastada beklenenin %80'inin altında olduğunu göstermiştir (9). Çalışmamızda nakil öncesinde pulmoner rehabilitasyon dört (%36.36) hastanın MİP değeri 80 cmH₂O dört

(% 36.36) hastanın %MİP değerinin beklenen değer % 80'inin altında olduğu belirlendi. Kontrol grubunda altı (%40) hastanın MİP değeri ve iki (%13.33) hastanın MEP değeri 80 cmH₂O'nun altındaydı. Bu grupta altı (%40) hastanın %MİP değeri ile üç (%20) hastanın %MEP değeri beklenen değer % 80'inin altındaydı. Nakil sonrasında pulmoner rehabilitasyon grubunda MİP ve %MİP değerlerindeki artış, kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı. Pulmoner rehabilitasyon grubunun MEP ve %MEP değerleri tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldı. Kontrol grubunda ise MİP, %MİP, MEP ve %MEP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi. Pulmoner rehabilitasyon alan grubumuz İKE almasına rağmen nakil öncesi ve sonrasında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Sonuçlarımız literatür ile birlikte değerlendirildiğinde hematopoietik kök hücre naklinin hastaların solunum kas kuvvetini olumsuz yönde etkilediği görülmektedir. Bu sebeple hastaların solunum kas kuvvetinin nakil öncesi dönemde de takip edilmesini öneriyoruz.

Nakil öncesinde yapılan el kavrama ve quadriceps kas kuvveti değerlendirmesinde gruplarımız arasında belirgin bir fark yoktu. Nakil sonrasında ise kontrol grubunda el kavrama ve quadriceps kas kuvveti anlamlı azaldı; pulmoner rehabilitasyon grubunda ise anlamlı bir değişiklik olmadı. Wiskemann ve ark. allojeneik kök hücre nakli öncesi, süresince ve sonrasında yaptıkları kuvvetlendirme egzersizlerini de içeren egzersiz programı sonucunda nakil öncesi ve sonrasında hastaların alt ekstremitte kuvvetlerinde eğitim grubunda daha az bir azalma görülmüştür. Çalışmamızın sonucu Wiskemann'ın çalışmasıyla benzerdir (105). Her iki çalışmada da kuvvetlendirme eğitimine rağmen kas kuvvetinin değişmemesi naklin hastalar üzerindeki olumsuz etkisini göstermektedir. Nakil süresince hastaların standart egzersiz programlarına kuvvetlendirme egzersizlerinin mutlaka eklenmesi gerektiğini öneriyoruz.

Bireylerin fonksiyonel aerobik kapasitesini değerlendirmek için çalışmalarda yaygın olarak kullanılan 6DYT kullanıldı. Çalışmamızda her iki grubun 6DYT mesafeleri karşılaştırıldığında pulmoner rehabilitasyon grubunun 533.69 m.'den 513.63 m'ye, kontrol grubunun 517.64 m.'den 467.51 m'ye gerilemiştir. Her iki gruptaki bireylerin 6DYT parametreleri arasında dispne, yorgunluk ve kas yorgunluğu açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak başlangıç ve bitiş kalp hızları farkı

arasında belirgin bir fark bulundu. Pulmoner rehabilitasyon grubundaki bireyler daha fazla yürümelerine karşılık kalp hızlarındaki değişim de daha fazla olmuştur. Bu fonksiyonel kapasitelerinin kontrol grubuna göre daha az etkilendiği şeklinde yorumlanabilir. Nakil öncesi ve sonrası grupların 6DYT mesafeleri karşılaştırıldığında pulmoner rehabilitasyon grubunda 20.06 m, kontrol grubunda ise 50.13 m azalmıştır. Her iki grupta azalma olmasına rağmen kontrol grubundaki azalma pulmoner rehabilitasyon grubuna göre 30.07 m daha fazladır. Literatürde nakil süresince yapılan aerobik egzersizin etkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Baumann ve ark.'nın hematopoietik kök hücre nakli süresince bisiklet ergometresi ile uyguladıkları egzersiz tedavisi sonucunda hastaların endüransı eğitim grubunda değişmezken kontrol grubunda oldukça fazla azalmıştır (11). Wiskemann ve ark.'nın allojeneik kök hücre nakli süresince uyguladıkları egzersiz tedavisi sonucunda eğitim grubunda 6DYT mesafesi 81 m azalmış, kontrol grubunda ise 101 m azalmıştır (105). Literatürle benzer şekilde çalışmamızda da egzersiz programları nakilin fonksiyonel egzersiz kapasitesi üzerindeki olumsuz etkisini engellemeye yeterli gelmemiştir. Çalışmalardaki kontrol gruplarındaki fonksiyonel kapasitedeki ciddi düşüş göz önüne alınarak nakil süresince mutlaka aerobik egzersiz eğitimi uygulanması gerektiğini düşünüyoruz.

Son yıllarda kanser hastalarında mortalite oranlarının düşmesine rağmen, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi, hormon terapisi veya bu tedavilerin herhangi bir kombinasyonu hastaların fonksiyonel kapasitesi ve duygu durumlarına yıkıcı bir etkisi vardır. Egzersiz kansere bağlı mortalitenin ve kanser rekürrensini riskini azaltırken, özellikle düşük aerobik kapasite ve fiziksel aktivite çeşitli kanser popülasyonlarında mortalite sebebidir. Kanser hastalarında görülen en sık görülen semptom yorgunluktur. Kanser hastalarında yorgunluk ve yaşam kalitesi arasındaki kuvvetli ilişki göz önüne alındığında, yorgunluğu azaltmayı amaçlayan tedavilerin uygulanması yerinde bir çabadır (112). Çalışmamızda bireylerin yorgunluk düzeyleri Yorgunluk Şiddet Ölçeği ile değerlendirildi. Çalışmamızda bireylerin nakil öncesi puanları ortalaması 36 puandı. Bu da bireylerin yorgunluktan ciddi bir şekilde etkilendiğini gösterir. Nakil sonrasında ise istatistiksel bir fark olmamasına rağmen pulmoner rehabilitasyon grubundaki azalma eğilimindeyken, kontrol grubunda artma eğilimindeydi. Lösemi hastalarında egzersiz eğitiminin yorgunluğu azalttığını gösteren çalışmalar vardır (11, 105, 112). Ancak nakil süresince uygulanan egzersiz eğitiminin yorgunluğa olan

etkisini gösteren yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızda pulmoner rehabilitasyon grubunda yorgunluk puanlarının düşme eğiliminde olması, nakil sonrası fonksiyonel kapasitelerinin daha az etkilenmesi nedeniyle olabilir.

Hematolojik malignansilerde özellikle akut lösemilerde hastalığın doğası ve tedavisinin yan etkilerinden dolayı hastalar uzun süre hastanede yatmak zorunda kalmaları fiziksel aktivitelerinde azalmaya neden olur. Tedavi sırasında fiziksel aktivite seviyelerinin azalması sürekli yorgunluğa, bitkinliğe, depresyona ve genel olarak yaşam kalitesinde azalmaya neden olur (11). Çalışmamızda bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri metabolik holter ile değerlendirildi. Nakil öncesinde grupların fiziksel aktivite seviyelerine bakıldığında bireylerin hepsinin inaktif olduğu görüldü. Nakil sonrasında her iki grubun da fiziksel aktivite düzeylerinde bir değişiklik görülmedi. Literatürde nakil döneminde hastaların fiziksel aktivitelerini değerlendiren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bireylerin inaktif olması kardiyorespiratuar uygunluklarının ve kas kuvvetlerinin düşük olması, yorgunluk puanlarının yüksek olması nedeniyle olabilir.

Literatürde egzersiz eğitiminin hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında yaşam kalitesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar sınırlıdır (11,105). Çalışmamızda yaşam kalitesini değerlendirmek için kansere özel bir anket olan EORTC QOL-C30 kullanıldı. Nakil öncesi ve sonrası incelendiğinde gruplar arasında fonksiyonel skor ve genel sağlık durumunda anlamlı bir fark görülmedi. Pulmoner rehabilitasyon grubunun semptom skorunda anlamlı bir azalma görüldü. Nakil öncesi ve sonrası grup içi karşılaştırmalarına bakıldığında kontrol grubunda genel sağlık durumu ve semptom skorlarında anlamlı bir azalma görüldü; pulmoner rehabilitasyon grubunda anlamlı bir değişiklik görülmedi. Yaşam kalitesinde kontrol grubunda anlamlı bir azalma görülürken pulmoner rehabilitasyon grubunda anlamlı bir değişiklik görülmemesini nakil süresince uygulanan egzersizin olumlu etkilerine bağlayabiliriz.

Nakli takiben hastalarda depresyon, anksiyete ve kansere bağlı stres nakil öncesi seviyesinden artma eğilimindedir (11). Hastaların çoğu nakilden hemen sonra zaman geçtikçe azalan psikososyal sorunlar yaşamaktadırlar (113). Zamanla yeni bir yaşam felsefesi, aile ilişkilerinin pekişmesi ve yaşama karşı minnettarlık gibi olumlu

psikososyal gelişmeler meydana gelir. En sık görülen olumsuz değişiklikler geleceğin belirsizliği, aile üzerine duygusal yük, depresyon ve ailenin gelecekteki belirsizliğidir. İşine dönemeyen bireyler dönebilen bireylere göre daha yüksek ağrı, anksiyete, uyku problemleri ve depresyona sahiptir (113). Çalışmamızda depresyon MADÖ ile değerlendirildi. Nakil öncesi ve sonrasında grup içi ve gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bireylerin duygu durumunda değişiklik görülmemesi kullandığımız ölçeğin kansere özel bir ölçek olmamasından dolayı olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmaya katılan vaka sayısının az olması, fonksiyonel kapasite ve solunum fonksiyonlarının daha ayrıntılı değerlendirilememesidir. Çalışmamızın yapıldığı süre ve hastalık grubu göz önüne alındığında vaka sayımızın az olmasını açıklayabilir.

Hematopoyetik kök hücre nakil alıcılarında pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin incelenmesini araştıran çalışmamızın sonucunda aerobik egzersiz, İKE ve alt ekstremitte ilerleyici dirençli egzersiz eğitiminin hastaların fonksiyonel kapasitesi, solunum ve iskelet kas kuvveti ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre multidisipliner yaklaşımların önemli olduğu kanser rehabilitasyonunda pulmoner rehabilitasyonun hastaların üzerindeki olumlu etkileri konusunda bir farkındalık yaratması açısından önemlidir.

Çalışmamız hematopoyetik kök hücre nakli süresince uygulanan ender çalışmalardan biri olması açısından önemlidir. Pulmoner rehabilitasyon programının aerobik egzersizin yanı sıra İKE ve alt ekstremitte kuvvetlendirme egzersizini de içermesi açısından bu konuda yapılan tek çalışmadır. Çalışmamızın bu konuda yapılan çalışmalara yeni bir boyut getireceğini ve bu konuda çalışan fizyoterapistlerde de önemli bir farkındalık yaratacağını düşündüğümüz çalışmamızın sonuçları, kanserli hastaların fizyoterapi ve rehabilitasyonuna katkı sağlayarak gelişmesine yardımcı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Kemik İliği Nakil Ünitesi'ne kabul edilen hastalar, tedavi ve kontrol olmak üzere rastgele olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi grubundaki hastalara inspiratuar kas eğitimi, mobilizasyona ek olarak aerobik egzersiz eğitimi ve kuvvet eğitimi uygulandı. Kontrol grubunda bulunan tüm hastalar yürüyüşten oluşan standart mobilizasyon programı ve günde altı kez on tekrardan oluşan insentif spirometre egzersizleri ile takip edildi. Araştırmaya katılan tüm hastalara standart nakil medikal tedavi protokolü uygulandı. Hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyonları, solunum kas kuvveti, dispne algılaması, fonksiyonel egzersiz kapasitesi, kas kuvveti, yaşam kalitesi, fiziksel aktivite düzeyi ve yorgunluk algılamasına etkilerinin araştırıldığı çalışmamızın sonuçları:

1. Her iki grubun fiziksel ve fonksiyonel özellikleri ve tanı dağılımları açısından benzer olması grupların karşılaştırmalı çalışma için uygun örneklem olduğunu göstermektedir.

2. Her iki grubun solunum fonksiyonlarında nakil sonrasında anlamlı bir değişiklik görülmedi.

3. Nakil sonrasında kontrol grubunun inspiratuar kas kuvveti azaldı, pulmoner rehabilitasyon grubunun ise değişmedi. Ekspiratuar kas kuvveti ise her iki grupta anlamlı azaldı.

4. Her iki grupta nakil öncesi ve sonrasında dispne algılamasında anlamlı bir değişiklik görülmedi.

5. Pulmoner rehabilitasyon grubunda nakil sonrasında fonksiyonel kapasitede anlamlı bir değişiklik görülmedi. Kontrol grubunun nakil sonrasında anlamlı azaldı.

6. El kavrama ve quadriseps kas kuvveti nakil sonrasında pulmoner rehabilitasyon grubunda değişmedi. Kontrol grubunda kas kuvveti anlamlı azaldı.

7. Çalışmaya katılan bireylerin hepsi fiziksel olarak inaktifti. Nakil öncesi ve sonrasında fiziksel aktivite seviyelerinde gruplarda anlamlı bir değişiklik görülmedi.

8. Yorgunluk değerlendirmesinde gruplar arasında nakil sonrasında anlamlı bir değişiklik yoktu. Ancak kontrol grubunda artma eğilimindeyken, tedavi grubunda azalma eğilimindeydi.

9. Nakil sonrası pulmoner rehabilitasyon grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yaşam kalitesinin semptom komponentinde anlamlı bir düşüş görüldü. Kontrol grubunun nakil sonrasında semptom skorları anlamlı arttı, genel sağlık skoru anlamlı azaldı.

Hematopöietik kök hücre nakli süresince uygulanan pulmoner rehabilitasyonun solunum fonksiyonları, fonksiyonel kapasite, solunum ve iskelet kas kuvveti, yaşam kalitesi, yorgunluk ve dispne algılaması üzerindeki etkilerini incelediğimiz çalışmamızın sonuçlarına göre nakil sürecinin bireyler üzerindeki olumsuz etkilerini göstermiştir. Sonuçlarımızın bu dönemde hastalara uygulanan fizyoterapi ve rehabilitasyon uygulamalarına yol göstereceğine inanıyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Carlson, L.E., Smith, D., Russell, J., Fibich, C., Whittaker, T. (2006). Individualized exercise program for the treatment of severe fatigue in patients after allogeneic hematopoietic stem-cell transplant: a pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, 37 (10), 945-954.
2. ASBMT news. (2005). New definition proposed for stem cell transplants. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 11 (7), 569.
3. Bartsch, H.H., Mumm, A., Dellbrück, H., Orth, H.B. (2000). Rehabilitation for patients under allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Onkologie*, 6, 44-51.
4. McQuellon, R.P., Russel, G.B., Rambo, T.D., Craven, B.L., Radford, J., Perry, J.J. ve ark. (1998). Quality of life and psychological stress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. *Bone Marrow Transplantation*, 21, 477-486.
5. Broers, S., Kaptein, A.A., Le Cessie, S., Fibbe, W., Hengeveld, M.W. (2000). Psychological functioning and quality of life following bone marrow transplantation: a 3-year follow up study. *Journal of Psychosomatic Research*, 48, 11-21.
6. Fife, B.L., Huster, G.A., Cornetta, K.G., Kennedy, V.N., Akard, L.P., Broun, E.R. (2000). Longitudinal study of adaptation to the stress of bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 1539-1549.
7. White, A.C., Terrin, N., Miller, K.B., Ryan, H.F. (2005). Impaired respiratory and skeletal muscle strength in patients prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*, 128, 145-152.
8. Crawford, S.W., Pepe, M., Lin, D., Benedetti, F., Deeg, H.J. (1995). Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 152, 690-695.
9. Kovalszki, A., Schumaker, G.L., Klein, A., Terrin, N., White, A.C. (2008). Reduced respiratory and skeletal muscle strength in survivors of sibling or unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 41, 965-96.

10. Dimeo, F., Fetscher, S., Lange, W., Mertelsmann, R., Keul, J. (1997). Effects of aerobic exercise on the physical performance and incidence of treatment-related complications after high-dose chemotherapy. *Blood*, 90, 3390-3394.
11. Baumann, F.T., Kraut, L., Schüle, K., Bloch, W., Frauser, A.A. (2010). A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 45, 355-362.
12. Paul, K.L. (2011). Rehabilitation and exercise considerations in hematologic malignancies. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 90 (5), 76-82.
13. Koçyiğit, İ., Kaynar, L., Çetin, M. (2008). Hematopoietik Kök Hücre Biyolojisi. *Türkiye Klinikleri Özel Sayısı*, 1 (2), 16-22.
14. Biernacki, M.A., Tai, Y.T., Zhang, G.L., Alonso, A., Zhang, W., Prabhala, R., ve ark. (2012). Novel myeloma-associated antigens revealed in the context of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 119 (13):3142–50.
15. Soutar, R.L., King, D.J. (1995). Bone marrow transplantation. *BMJ*, 310 (6971), 31–6.
16. Hurley, C.K., Wagner, J.E., Setterholm, M.I., Confer, D.L. (2006). Advances in HLA: practical implications for selecting adult donors and cord blood units. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 12(1), 28–33.
17. Ringdén, O. (1997). Bone marrow transplantation using unrelated donors for haematological malignancies. *Medical Oncology*, 14(1), 11–22.
18. Papadopoulos, E.B., Jakubowski, A.A. (2006). Novel approaches in allogeneic stem cell transplantation. *Current Oncology Reports*, 8 (5), 325–336.
19. Petersdorf, E.W., Hansen, J.A., Martin, P.J., Woolfrey, A., Malkki, M., Gooley, T., ve ark. (2001). Major-histocompatibility-complex class I alleles and antigens in hematopoietic-cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 345 (25), 1794–1800.
20. Lee, S.J., Vogelsang, G., Flowers, M.E. (2003). Chronic graft-versus-host disease. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 9(4), 215–233.
21. Baldomero, H., Gratwohl, M., Gratwohl, A., Tichelli, A., Niederwieser, D., Madrigal, A., ve ark. (2011). European Group for Blood and Marrow

- Transplantation EBMT. The EBMT activity survey (2009): trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation*, 46 (4), 485-501.
22. Yaylı, M. (2006). Hasta ve Donörün Periferik Kök Hücre Nakline Hazırlanmasında Güncel Yaklaşımlar, *Türkiye Klinikleri*, 2 (19), 103-107.
 23. Blume, K.G., Forman, S.J., Nademanee, A.P., ve ark. (1986). Bone Marrow Transplantation for hematologic malignancies in patients aged 30 years or older. *Journal of Clinical Oncology*, 4, 1489-1492.
 24. Klingeman, J.G., Storb, R., Fefer, A., ve ark. (1986). Bone Marrow Transplantation for hematologic malignancies in patients aged 45 years or older. *Blood*, 67, 770-776.
 25. Sullivan, K.M., Siadak, M.F. (1997). Stem Cell Transplantation. In: Johnson FE, Virgo KS, eds. *Cancer Patient Follow-up*. St. Louis: Mosby Inc; p.490-501.
 26. Hertenstein, M., Stefanic, T., Schmeiser, T., ve ark. (1994). Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: Predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 998-1004.
 27. Braverman, A.C., Antin, J.H., Plapper, M.T., ve ark. (1991). Cyclophosphamid, cardiologic evaluation before transplantaion. *Journal of Clinical Oncology*, 9, 1215-1223.
 28. Bearman, S.I., Petersen, F.B., Schor, R.E., ve ark. (1990). Radionuclide ejection fractions in evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: Risk for cardiac toxicity. *Bone Marrow Transplantation*, 5, 173-177.
 29. Kumar, S., DeLeve, L.D., Kamath, P.S., Tefferi, A. (2003). Hepatic venoocclusive Disease (Sinusoidal Obstruction Syndrome) After Hemotopoietic Stem Cell Transplantation. *Mayo Clinic Proceedings*, 78, 589-598.
 30. Baker, C.C., Butzner, J.D., Anderson, R.A. (2003). Incidence, survival and Risk Factors for the Development of Veno-Occlusive Disease in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 32, 79-87.
 31. Folz, R.J. (2003). Allogeneic Stem Cell Transplantation, Lung Disease and Airflow Obstruction. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine*, 168:146-147.

32. Ho, V.T., Weller, E., Loe, S.J., Alyea, E.P., Antin, J.H., Soiffer, R.J. (2001). Prognostic factors for early severe pulmonary complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 7, 223-229.
33. Badros, A., Barlogie, B., Siegel, E., ve ark. (2001). Results of autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma Patients With Renal Failure. *British Journal of Haematology*, 114, 822-829.
34. Deeg, J.J., Siegel, K., Bruemmer, B., ve ark. (1995). Impact of patient weight on nonrelapse mortality after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 15, 461-468.
35. Bjerke, J.W., Meyers, J.D., Bowden, R.A. (1994). Hepatosplenic candidiasis a contrindication to marrow transplantation? *Blood*, 84, 281-284.
36. Blume, G.K., Amylon, M.D. The Evaluation and Counseling of Candidates for hematopoietic cell transplantation. Karl G. Blume, Stephen J. Forman, Frederick, R., Appelbaum, Thomas. (2004). *Hemato-poietic cell transplantation 3rd ed. Massachusets: Blackwell Sci- ence Ltd*, p.449-462.
37. Krishnan, A., Molina, A., Zaia, J., ve ark. (2001). Autologous stem cell transplantation for HIV associated lymphoma. *Blood*, 98, 3857-3859.
38. Chang, G., Antin, J.H., Orav, E.J., ve ark. (1997). Substance abuse and Bone Marrow Transplantation. *American Journal of Drug Alcohol Abuse*, 23, 301-308.
39. Anderlini, P., Przepioraka, D., Seong, D., ve ark. (1996). Clinical toxicity and Laboratory Effects of Granulocyt Colony-Stimulating Factor Mobilization and blood stem cell apheresis from normal donors and analysis of changes for the procedures transfusion. 36, 590-595.
40. Anderlini, P., Rizzo, J.D., Nurgent, M.L., ve ark. (2001). Peripheral Blood Stem Cell Donation: An Analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone marrow Transplantation*, 27, 689-692.

41. ASBMT news. (2005). New definition proposed for stem cell transplants. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 11 (7), 569.
42. Dreger, P., Klöss, M., Petersen, B., ve ark. (1995). Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood*, 86 (10), 3970–3978.
43. Wingard, J.R., Hsu, J., Hiemenz, J.W. (2011). Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Hematology/Oncology Clinics North American*, 25 (1), 101–116.
44. Schattenberg, A.V., Levenga, T.H. (2006). Differences between the different conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation. *Current Opinion of Oncology*, 18 (6), 667–670.
45. Baron, F., Storb, R. (2006). Allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning as treatment for hematologic malignancies and inherited blood disorders. *Molecular Therapy*, 13 (1), 26–41.
46. Robin, M., Porcher, R., De, Castro., Araujo, R, de Latour, R.P.,Devergie, A.,Rocha, V. (2007). Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, 13 (11), 1304–1312.
47. Engelhard, D., Akova. M., Boeckh, M.J.,Freifeld, A.,Sepkowitz, K.,Viscoli, C. (2009). Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation.*Bone Marrow Transplantation*, 44 (8), 467-470.
48. Soubani, A.O., Miller, K.B., Hassoun, P.M. (1996). Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*, 109 (4), 1066–1077.
49. Ferrara, J.L., Levine, J.E., Reddy, P., Holler, E. (2009). Graft-versus-host disease.*Lancet*, 373 (9674), 1550-1561.
50. Socié, G., Stone, J.V., Wingard, J.R., Weisdorf, D.,Henslee-Downey, P.J.,Bredeson, C. (1999). Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry.*New England Journal of Medicine*, 341 (1), 14–21.

51. Krowka, M.J., Rosenow, E.C., Hoagland, H.C. (1985). Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*, 87 (2), 237-246.
52. Kansu, E. (2004). The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease. *International Journal of Hematology*, 79 (3), 209–215.
53. Shlomchik, W.D. (2007). Graft-versus-host disease. *Nature Review Immunology*, 7 (5), 340-352.
54. Ochs, L.A., Miller, W.J., Filipovich, A.H., Haake, R.J.,McGlave, P.B.,Blazar, B.R. (1994). Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 13 (4), 455-460.
55. Storek, J., Gooley, T., Siadak, M., Bensinger, W.I., Maloney, D.G., Chauncey, T.R. (1997). Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. *Blood*, 90 (12), 4705-4709.
56. Prince, D.D., Wingard, J.R., Sarol, R., ve ark. (1989). Longitudinal Changes Pulmonary Function Following Bone Marrow Transplantation. *Chest*, 96, 301-306.
57. Kaplan, E.B., Wodell, R.A., Wilmott, R.W., ve ark. (1994). Late effects on Bone Marrow Transplantation on Pulmonary Function in Children. *Bone Marrow Transplantation*, 14, 613-621.
58. Nysom, K., Holm, K., Hesse, B., ve ark. (1996). Lung Function after Allogeneic Bone Marrow transplantation for Leukemia or Lymphoma. *Archives of Diseases of Childhood*, 74, 432-436.
59. Gore, E.M., Lawton, C.A., Ash, R.C., ve ark. (1996). Pulmonary Function Changes in Longterm Survivors of Bone Marrow Transplantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 36, 67-75.
60. Skop-Lewandowska, A., Kolarzyk, E., Skotnicki, A.B. (2011). Digestive complaints in patients with hematologic malignancies undergoing bone marrow transplantation. *Onkologie*, 34 (11), 638-641.
61. Link, H., Reinhard, U., Blaurock, M., Ostendorf, P. (1986). Lung function changes after allogenic bone marrow transplantation. *Thorax*, 41 (7), 508-512.

62. Zittoun, R., Achard, S., Ruzniewski, M. (1999). Assessment of quality of life during intensive chemotherapy or bone marrow transplantation. *Psychooncology*, 8, 64–73.
63. Wagner, L.I., Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*, 91, 822-828.
64. Jones, L.W., Courneya, K.S., Mackey, J.R., ve ark. (2012). Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 2530-2537.
65. Jones, L.W., Eves, N.D., Haykowsky, M., Freedland, S.J., Mackey, J.R. (2009). Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncology*, 10, 598-605.
66. Tolentino, G.P., Battaglini, C.L., Araujo, S.S., ve ark. (2010). Cardiorespiratory fitness and quality-of-life analysis posttreatment in breast cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology*, 28, 381-398.
67. Schneider, C.M., Hayward, R. (2013). Cancer rehabilitation and cancer related fatigue. *Journal of Clinical Exercise Physiology*, 2, 1-7.
68. Nerenz, D.R., Love, R.R., Leventhal, H., Easterling, D.V. (1986). Psychosocial consequences of cancer chemotherapy for elderly patients. *Health Services Research*. 20, (6 Pt 2), 961-76.
69. Spiegel, D., Giese-Davis, J. (2003). Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biology of Psychiatry*, 54, 269-282.
70. Bower, J.E., Ganz, P.A., Desmond, K.A., ve ark. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 743-753.
71. Kim, S.H., Kim, I.R., Kim, S.H., Lee, S., Ok, O., Kim, W.S., Suh, C., Lee, M.H. (2014). Health-related quality of life in Korean lymphoma survivors compared with the general population. *Annals of Hematology*, 93 (9), 1531-1540.
72. Özdemir, E. (2006). Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler. *Türkiye Klinikleri*, 2 (19), 83-89.
73. Flowers, M.E.D., Deeg, H.J. (2004). Delayed complications after hematopoietic cell transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Malden, MA, USA: Blackwell Science, Inc. 944-961.

74. Wingard, J.R., Vogelsang, G.B., Deeg, H.J. (2002). Stem cell Transplantation: Supportive care and Long-Term Complications. *ASH Education Book*, 422-444.
75. Kansu, E., Sullivan, K.M. (2000). Late effects of hematopoietic stem cell transplantation; Bone marrow transplantation. *Hematology*, 5, 209-222.
76. Chen, C.S., Boeckh, M., Seidel, K., ve ark. (2003). Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 32, 515-522.
77. Afessa, B., Litzow, M.R., Tefferi, A. (2001). Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28, 425-434.
78. Sakaida, E., Nakaseko, C., Harima, A., ve ark. (2003). Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood*, 102, 4236-4242.
79. Socie, G., Mary, J.Y., Esperou, H., ve ark. (2001). Health and functional status of adult recipients 1 year after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology*, 113, 194-201.
80. Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*, 5 (6), 649–655.
81. Karnofsky, D.A., Burchenal, J.H. (1949). The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *New York: Columbia University Press*
82. Schag, C.C., Heinrich, R.L., Ganz, P.A. (1984). Karnofsky performance status revisited: reliability, validity and guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 2 (3), 187–193.
83. Mahler, D.A., Wells, C.K. (1988). Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, 93 (3), 580–586.
84. Stenton, C. (2008). The MRC breathlessness scale. *Occupational Medicine*, 58 (3): 226–227.

85. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R.O., Burgos, F., Casaburi, R. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal*, 26 (5), 948–968.
86. American Thoracic Society. (1991). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies.. *American Review of Respiratory Disease*, 144 (5), 1202–1218.
87. Quanjer, P.H., Tammeling, G.J., Cotes, J.E., Pedersen, O.F., Peslin, R., Yernault, J.C. (1993). Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society *European Respiratory Journal*, Suppl, 6, 5–40.
88. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166 (4), 518–624.
89. Evans, J.A., Whitelaw, W.A. (2009). The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respiratory Care*, 54 (10), 1348–1359.
90. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). American Thoracic Society (ATS) Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*,; 166 (1): 111–117.
91. Wilson, R.C., Jones, P.W. (1989). A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clinical Science (Lond)*, 76 (3), 277–282.
92. Redelmeier, D.A., Bayoumi, A.M., Goldstein, R.S., Guyatt, G.H. (1997). Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155 (4), 1278–1282.
93. Gibbons, W.J., Fruchter, N., Sloan, S., Levy, R.D. (2001). Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, 21 (2), 87–93.
94. Andrews, A.W., Thomas M.W., Bohannon, R.W. (1996). Normative values for isometric muscle force measurements obtained with hand-held Dynamometers.

Physical Therapy, 76: 248-259.

95. Fess, E.E. (1992). Grip Strength. 2nd ed. *Chicago: American Society of Hand Therapists*.
96. McNamara, R.J., McKeough, Z.J., McKenzie, D.K., Alison J.A. (2014). Physical comorbidities affect physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Respirology*, 19(6), 866-872.
97. Armutlu, K., Cetisli, K. N., Keser, I., Sumbuloglu, V., Irem, A., Derya, G. Z., Karabudak, R. (2007). The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients, *International Journal of Rehabilitation Research*, 30 (1), 81-85.
98. Özer, S.K., Demir, B., Tuğal, Ö., Kabakçı, E., Yazıcı K. (2001). Montgomery–Åsberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği: Değerlendiriciler Arası Güvenilirlik ve Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 12 (3),185-194.
99. Müller, M. J., Szegedi, A., Wetzel, H. ve ark. (2000). Moderate and severe depression gradations for the Montgomery- Åsberg Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*, 60, 137-140.
100. Cankurtaran E.S., Ozalp E., Soygur H., Ozer S., Akbiyik D.I., Bottomley A. (2008). Understanding the reliability and validity of the EORTC QLQ C30 in Turkish cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, 17 (1): 98–104.
101. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, ve ark. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of National Cancer Institute*, 85(5): 365–76.
102. Fayers P.M., Aaronson N.K., Bjordal K., Groenvold M., Curran D., Bottomley A. (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual European Organization for Research and Treatment of Cancer*. 3 rd ed. Brussels, Belgium.
103. Kellens I., Cannizzaro F., Gouilly P., Crielaard J.M. (2011). Inspiratory muscle strength training in recreational athletes. *Revue des Maladies Respiratoires*, 28 (5): 602–8.
104. Weiner P., Weiner M. (2006). Inspiratory muscle training may increase peak inspiratory flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*; 73 (2): 151–6.

105. Wiskemann, J., Dreger, P., Schwerdtfeger, R., Bondong, A., Huber, G., Kleindienst, N., Ulrich, C.M., Bohus, M. (2011). Effects of a partly self-administered exercise program before, during, and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 117 (9), 2604-2613
106. Hayran M. (2011). *Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik*. Ankara: Omega.
107. Chow, E.J., Baker, K.S., Lee S.J., Flowers M.E.D., Cushing-Haugen, K.L., Inamoto, Y., Khera, N., Leisenring, W.M., Syrjala, K.L., Martin, P.J. (2014). Influence of Conventional Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Characteristics on Cardiovascular Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 32, 191-198.
108. 2011-2012, A.C.S.C.F.a.F. (2011) Breast Cancer Facts and Figures 2011-201
109. Parker, P., Chao, N.J., Ben-Ezra, J., ve ark. (1996). Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Medicine*, 75, 279-285.
110. Leano, A.M., Miller, K., White, A.C. (2000). Chronic graft-versus-host disease-related polymyositis as a cause of respiratory failure following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplantation*, 26, 1117-1120.
111. Zaja, F., Barillari, G., Russo, D., ve ark. (1997) Myasthenia gravis after allogeneic bone marrow transplantation: a case report and a review of the literature. *Acta Neurology Scandinavica*, 96,256-259.
112. Repka, C.P., Peterson, B.M., Brown, J.M., Lalonde, T.L., Schneider, C.M., Hayward, R. (2014). Cancer Type Does Not Affect Exercise-Mediated Improvements in Cardiorespiratory Function and Fatigue. *Integrative Cancer Therapies*, 13 (6), 473-481.
113. Sirilla, J., Overcash, J. (2013). Quality of life (QOL), supportive care, and spirituality in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients. *Supportive Care Cancer*, 21, 1137-1144.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

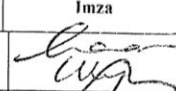
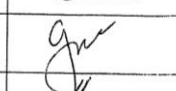
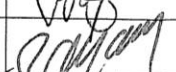
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Allojenik ve Ototop Hematopoetik Kök Hücre Nakil Alıcılarında Pulmoner Rehabilitasyonun Etkilerinin Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Meral BOŞNAK GÜÇLÜ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Egzersiz gibi vücut fizyolojisi ile ilgili araştırmalar- Doktora Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.06.2014	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	04.06.2014	2.0	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER	<input type="checkbox"/>				

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 303	Toplantı tarihi: 09.06.2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN ÜNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YARD.	Çocuk Sağlığı ve Hast.A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK ÜYE	İç Hastalıkları A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Elvan İŞERİ ÜYE	Çocuk Psikiyatrisi A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği A.D	G.Ü.T.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof.Dr.Nilüfer TURAN DURAL ÜYE	Farmakoloji A.D	G.Ü.E.F	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç.Dr.Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.A.T.A	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sercan AKSOY ÜYE	İç Hastalıkları A.D.	H.Ü.T.F	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Ek 2: Aydınlatılmış Onam Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İLAÇ DIŞI “GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” DA
YER ALACAK OLAN “HASTALAR” İÇİN
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

“Allojenik ve Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakil Alıcılarında Pulmoner Rehabilitasyonun Etkilerinin Araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni size kemik iliği nakli tedavisinin uygulanmış olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında size herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; size ait bazı bilgileri elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Size ait bu bilgilerin, kimliğiniz açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü’nde, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü’nün sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Bu çalışmanın amacı, kemik iliği nakli sırasında uygulanacak olan pulmoner rehabilitasyon programının etkisinin araştırılmasıdır. Elde edilen veriler, bu hastalara uygulanacak fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları konusunda yol gösterici olacaktır.

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji bilim dalında teşhisi konulmuş, çeşitli malign veya benign hematolojik hastalıkları olan ve tedavisi için kemik iliği nakli yapılması gereken 80 erişkin hasta alınacaktır. Olgular rastgele iki gruba ayrılacaktır. 40 olguya pulmoner rehabilitasyon programı, diğer 40 olguya ise nakil ünitesindeki standart fizyoterapi uygulamaları yapılacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı kabul edersem ne yapmam gerekiyor?

Olgular rastgele iki gruba ayrılacaktır. Kırk olguya pulmoner rehabilitasyon programı, diğer 40 olguya ise nakil ünitesindeki standart fizyoterapi uygulamaları yapılacaktır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Yapılacak olan uygulamaların herhangi bir rahatsızlık verici etkisi bulunmamaktadır. Ancak, olası bir rahatsızlıkta gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır.

Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?

Kemik iliği nakli sırasında uygulanabilecek fizyoterapi ve rehabilitasyon yaklaşımları konusunda kanıta dayalı çok az yaklaşım vardır. Bu çalışmalarda pulmoner rehabilitasyonun hastaların yaşam kalitelerini arttırdığı, semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. Biz de çalışmamızın sonuçlarıyla pulmoner rehabilitasyon programının olumlu etkisini gösterip, uygulanmasının yaygınlaştırılmasını amaçlıyoruz.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz tıbbi bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve çalışma sonucunda elde edilen verilerin sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Sizinle ilgili bilgiler sadece çok gerekli durumlarda etik kurullar ya da resmi makamlar tarafından incelenebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.
ADI: Zeynep Arıbaş GÖREVİ: Öğr. Gör. TELEFON: 05054559293

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜ SBF Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Doç. Dr. Meral Boşnak Güçlü’yü, GÜ SBF Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümünde 0505 3838086 no’lu telefon numarasından arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: