



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**BLEOMİSİN TEDAVİSİ ALMIŞ OLAN PEDIATRİK
ONKOLOJİ HASTALARINDA SOLUNUM
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emine Müge ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ**

ADANA – 2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle zorlu geçen eğitim hayatımda her anımda yanımda olan şefkati, merhametiyle beni destekleyen sevgili annem Seyhan Özkan'a, mantıklı kararlar almam konusunda beni destekleyen babam Mehmet İlhan ÖZKAN'a eğitim hayatım boyunca her anlamda bana destek oldukları, bugünlere gelmem konusunda gösterdikleri özveri, sabır, fedakarlık için çok teşekkür ederim. 1 yıldır benimle olan ailemden bir parçam, kedim Ponçığe, zorlandığım bir dönemde hayatıma girip bana neşe ve huzur getirdiği için teşekkür ederim.

Pediyatri eğitimimde, tez hazırlığı sürecimde sorularımı cevaplayan, bilgisiyle, tecrübesiyle, editörlüğüyle, sabrıyla, hastalarına karşı olan ilgisiyle, mesleki ve akademik anlamda kendime örnek aldığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serhan Kùpeli'ye teşekkürü borç bilirim.

4 yıllık pediyatri eğitimim boyunca kazandığım arkadaşlarımdan tez hazırlığı süresince bana motivasyon kaynağı olan eşkıdemlerimden Dr. Tolgahan AKKUŞ'a, Dr. Sevinç KOYUNCU'ya, Dr. Hande Ece NACAR NUHOĞLU'na, Dr. Lale YAZGAN İNCE'ye ve Çukurova Üniversitesi Pediyatri Ana Bilim Dalı'nın bana kazandırdığı tüm arkadaşlarıma hayatıma kattıkları için çok teşekkür ederim.

Adana'ya da bana yaşattığı hayat tecrübelerine ve Pediyatri eğitimime yaptığı ev sahipliği için teşekkür ederim.

Dr. Emine Müge ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hodgkin Lenfoma.....	3
2.2. Germ hücreli tümör.....	7
2.3. Çocukluk çağı kanserlerinde geç yan etkiler.....	12
2.4. Çocukluk çağı kanserlerinde pulmoner geç yan etkiler.....	13
2.5. Radyoterapinin pulmoner komplikasyonları.....	15
2.6. Kemoterapinin pulmoner komplikasyonları.....	18
2.7. Bleomisin'in pulmoner etkileri.....	20
2.8. Pulmoner geç yan etkileri belirlemede kullanılan yöntemler.....	21
2.8.1. Pulmoner geç yan etkiler histopatolojik bulgular ve radyolojik yöntemler.....	22
2.8.2. Solunum fonksiyon testi.....	23
2.8.3. Akciğer hacim ve kapasiteleri.....	25
2.8.4. Spirometrik testlerin yorumlanması.....	28
2.9. Pulmoner geç yan etkilerin izlemi.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	70
EKLER.....	79
Ek-1. Etik Kurul Onayı.....	79

TABLULAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Yaşa göre normal AFP değerleri	10
Tablo 2. Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin Pediatric Oncology group / Children's Cancer Group (POG/CCG) Evrelendirmesi.....	12
Tablo 3. Kronik respiratuar hastalık için CTCAE 4.0 kriterlerinin özeti	14
Tablo 4. Kemoterapi kaynaklı hasar ve patolojik bulguları	19
Tablo 5. Solunum fonksiyon bozukluklarında akciğer hacimleri	27
Tablo 6. Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri	27
Tablo 7. Tüm HL ve GHT hastaların özellikleri.....	37
Tablo 8. Tüm HL ve GHT hastaların histopatolojik alt tipleri.....	38
Tablo 9. SFT yapılan hastalarda histopatolojik alt tiplendirme	41
Tablo 10. SFT yapılan HL hastalarının histopatolojik tiplerine göre sınıflaması	45
Tablo 11. SFT yapılan GHT hastalarının histopatolojik tiplerine göre sınıflaması	48
Tablo 12. Kümülatif bleomisin dozu ile SFT arasındaki ilişki	54
Tablo 13. SFT bozukluğu ile sigara içiciliği ilişkisi	55
Tablo 14. SFT bozukluğu ile boy vücut ağırlığı ilişkisi.....	55
Tablo 15. SFT bozukluğu saptanan hastaların klinik özellikleri.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Germ hücreli tümör gelişiminin sistemik klasifikasyonu.....	8
Şekil 2. Akciğer hasarı ile ilişkili akut ve kronik komplikasyonlar.....	17
Şekil 3. Radyasyona bağlı akciğer hasarı risk faktörlerine genel bakış.....	17
Şekil 4. Akciğer hacim ve kapasiteleri.....	27
Şekil 5. Akım-Volüm eğrisi.....	28
Şekil 6. Ekstratorasik obstrüksiyon.....	29
Şekil 7. Fiks obstrüksiyon.....	29
Şekil 8. Akım volüm eğrisinde normal, restriktif, obstrüktif paternler.....	30
Şekil 9. Akciğerin diğer yapılarla sınırları.....	33
Şekil 10. Normal bir akciğer grafisi.....	34
Şekil 11. Tüm HL ve GHT hasta oranı.....	36
Şekil 12. Hasta akış şeması.....	39
Şekil 13. SFT yapılan ve yapılmayan HL ve GHT tanılı hastaların yüzdesi.....	39
Şekil 14. SFT ve cinsiyet.....	40
Şekil 15. SFT ve kronik solunum yolu semptom.....	40
Şekil 16. SFT yapılanlarda kronik semptom.....	40
Şekil 17. SFT yapılanlarda sigara içiciliği.....	40
Şekil 18. SFT yapılanlarda bölgelere göre aldığı RT.....	42
Şekil 19. SFT yapılanlarda toraks BT.....	43
Şekil 20. SFT yapılanlarda toraks BT patolojisi.....	43
Şekil 21. SFT yapılan hastalarda saptanan anormallikler.....	43
Şekil 22. SFT yapılan hastaların aldıkları KT protokolü.....	44
Şekil 23. SFT yapılan HL'ler de cinsiyet.....	45
Şekil 24. SFT yapılan HL hastalarının evresi.....	46
Şekil 25. SFT'si yapılan HL hastalarının sigara içiciliği.....	46
Şekil 26. SFT yapılan HL hastalarında saptanan bozukluk.....	47
Şekil 27. SFT yapılan GHT hastalarının evrelemesi.....	48
Şekil 28. SFT yapılan GHT hastalarının cinsiyet dağılımı.....	48
Şekil 29. SFT yapılan GHT hastalarında saptanan bozukluk.....	50
Şekil 30. SFT bozukluğu-cinsiyet.....	51
Şekil 31. SFT bozukluğu ve hastalığın tanısı.....	51
Şekil 32. SFT bozukluğu olan hastalarda sigara içiciliği.....	51
Şekil 33. SFT'si bozuk hastaların toraks BT bulguları.....	52
Şekil 34. SFT'si bozuk hastaların akciğer grafi bulguları.....	53
Şekil 35. SFT'si bozuk hastalarda bozukluk tipi.....	53
Şekil 36. SFT bozukluğu olan hastalarda KT protokolü.....	54

KISALTMALAR LİSTESİ

ABVD	: adriamisin (doksorubisin), bleomisin, vinblastin, dakarbazin
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
AFP	: alfa fetoprotein
β-hCG	: Beta human chorionic gonadotropin
BCNU	: Karmustin
BEP	: Bleomisin, etoposid, sisplatin
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CC	: Koryokarsinom
CCG	: Children's Cancer Group
CCNU	: Lomustin
COPP	: Siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon
CRP	: C-reaktif protein
CTCAE	: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
EBV	: Epstein Barr Virüs
EC	: Embriyonel Karsinom
ERV	: Ekspiratuar rezerv hacim
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FEV₁	: Zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
GHT	: Germ hücreli tümör
HL	: Hodgkin Lenfoma
ICE	: İfosfamid, karboplatin, etoposid
IRV	: İspiratuar rezerv hacim
IV	: İspiratuar hacim
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDHL	: Lenfositten fakir Hodgkin lenfoma

LRHL	: Lenfositten zengin Hodgkin lenfoma
MEF₂₅₋₇₅	: Zorlu ekspiriyumun ortasındaki akım hızı
MCHL	: Mikst sellüler Hodgkin Lenfoma
MOPP	: Mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin ve prednizolon
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
nLPHL	: Nodüler lenfosit predominant Hodgkin lenfoma
NSHL	: Nodüler sklerozan Hodgkin Lenfoma
18 F-FDG	: F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz
PAAG	: Posteroanterior akciğer grafisi
PEF	: Zirve ekspiratuar akım hızı
PET	: Pozitron emisyon tomografi
POG	: Pediatric Oncology Group
RS	: Reed-Sternberg
RT	: Radyoterapi
RV	: Rezidüel hacim
SCT	: Sakrokoksigeal teratom
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TV	: Tidal hacim
VC	: Vital kapasite
VEP	: Vinkristin, etoposid, karboplatin
YST	: Yolk sak tümörü

ÖZET

Bleomisin Tedavisi Almış Olan Pediatrik Onkoloji Hastalarında Solunum Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Bleomisin akciğer toksisitesine neden olan bir kemoterapötik ajandır. Çocukluk çağı kanserlerinde en çok germ hücreli tümör ve Hodgkin Lenfoma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada bleomisin akciğere olan toksisitesinin, bleomisine bağlı akciğer toksisitesi oluşturmadan önceki dönemde saptanabilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Hastanemiz Pediatrik Onkoloji Bilim Dalına 2012-2022 yılları arasında germ hücreli tümör ve Hodgkin lenfoma tanısıyla başvuru bleomisin tedavisi almış, en az 6 ay remisyonda olan, 5 yaş ve üzeri hastaların solunum fonksiyonları değerlendirilmiştir. Solunum fonksiyonlarının değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene, posteroanterior akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi baz alınmıştır. HL ve GHT tanısı olan tüm hastaların dosyası tarandı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara SFT yapıldı ayrıca SFT bozukluğu olan hastalar cinsiyet, tanı yaşı, güncel yaş, histopatolojik alt tipi, evresi, kronik solunum yolu semptomu, sigara içiciliği, aldığı kemoterapi protokolü, kümülatif bleomisin dozu, radyoterapi alıp almadığı, akciğer grafisinde ve toraks bilgisayarlı tomografisinde patoloji olup olmadığı bilgileri açısından değerlendirildi.

Bulgular: GHT tanılı 109 hasta, HL tanılı 122 hasta vardı. GHT'li hastaların 15'i, HL'li hastaların 17'si exitus olduğu için çıkarıldı. GHT tanılı yaşayan 94 hastanın 35'i takibe hiç girmemişti. HL tanılı yaşayan 105 hastanın 16'sı da takibe girmemişti. Takibe giren ve yaşayan GHT'li hasta sayısı 59, takibe giren ve yaşayan HL'li hasta sayısı ise 89'du. Bleomisin tedavisi alan, en az 6 ay remisyonda olup ulaşılabilen ve SFT yapılan hasta sayısı HL için 46, GHT için 12 olup toplam 58'di. SFT bozukluğu saptanan 21 hasta vardı. Bu hastaların 3'ü GHT tanılı iken 18'i HL tanılıydı. Hastaların çoğunluğunun SFT bozukluğu tipi restriktif bozukluktu.

Sonuç: SFT bozukluğu saptanan hastaların % 90'ında solunum yoluna ait semptom olmaması asemptomatik hastalarda SFT'nin önemini göstermektedir. Tedavinin bir parçası olarak bleomisin almış olan hastalar geç dönem pulmoner toksisite açısından da takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: akciğer toksisitesi, bleomisin, germ hücreli tümör, Hodgkin lenfoma, solunum fonksiyon testi,

ABSTRACT

Evaluation of Respiratory Functions in Pediatric Oncology Patients Receiving Bleomycin Treatment

Purpose: Bleomycin is a chemotherapeutic agent that causes lung toxicity. It is mostly used in the treatment of germ cell tumors and Hodgkin lymphoma in childhood cancers. In this study, it has been aimed to determine the lung toxicity of bleomycin in the period before it causes lung toxicity due to bleomycin.

Materials and methods: Respiratory functions of patients aged 5 years and older who applied to the Pediatric Oncology Department of our hospital with the diagnosis of germ cell tumor and Hodgkin lymphoma between 2012 and 2022 and received bleomycin treatment, were in remission for at least 6 months, were evaluated. The evaluation of pulmonary functions has been based on history, physical examination, posteroanterior chest X-ray and pulmonary function test. The files of all patients with a diagnosis of HL and GHT have been scanned. PFT has been performed on patients who have met the inclusion criteria, and patients with PFT disorders were given gender, age at diagnosis, current age, histopathological subtype, stage, chronic respiratory symptoms, smoking, chemotherapy protocol, cumulative bleomycin dose, radiotherapy, chest X-ray and thorax. were evaluated in terms of information on whether there was pathology in the computerized tomography.

Results: There were 109 patients with a diagnosis of GHT and 122 patients with a diagnosis of HL. 15 of the patients with GHT and 17 of the patients with HL were removed because they were dead. 35 of 94 patients with a diagnosis of GHT had never been followed up. Of the 105 patients who lived with a diagnosis of HL, 16 were not followed up. The number of patients with GHT who were followed up and survived was 59, and the number of patients with HL who were followed up and survived was 89. The number of patients who received bleomycin treatment, was in remission for at least 6 months, could be reached, and underwent PFT was 46 for HL and 12 for GHT, a total of 58. There were 21 patients with PFT disorder. While 3 of these patients were diagnosed with GHT, 18 were diagnosed with HL. The type of PFT disorder in the majority of patients was restrictive disorder.

Conclusion: The absence of respiratory tract symptoms in 90% of patients with PFT disorder indicates the importance of PFT in asymptomatic patients. Patients who have received bleomycin as part of treatment should also be monitored for late pulmonary toxicity.

Keywords: lung toxicity, bleomycin, germ cell tumor, Hodgkin Lymphoma, pulmonary function test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kanser sıklığı giderek artmaktadır. Çocukluk çağında görülen germ hücreli tümör (GHT) ve Hodgkin Lenfoma (HL) hastalıklarında modern tanı ve tedavi yöntemleri ile sağ kalım oranı gittikçe artmaktadır. Kemoterapötik ajanların uzun dönem komplikasyonları üzerine olan çalışmalar günümüzde tedavi başarısının sağladığı sağkalımın süresini ve niteliğini artırmayı hedeflemektedir. HL ve germ hücreli tümör hastalıklarının tedavi protokollerinin ortak noktası bleomisin içermesidir.

Bleomisin akciğer toksisitesine neden olan bir kemoterapötik ajandır. Bleomisin akciğere olan toksisitesi bilinmekte olup, toksisitesi bleomisin tedavisi sırasında ortaya çıkabileceği gibi remisyonda olan hastalarda geç pulmoner komplikasyon olarak yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Akciğerde özellikle interstisyel fibröze neden olmaktadır. Bu durum öykü, fizik muayene, görüntüleme tetkikleri ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile saptanabilmektedir.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji polikliniğine 2012-2022 yılları arasında başvuran HL ve GHT tanıları almış olan hastalarla yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri hastanın HL veya GHT tanısıyla tedavi edilmiş ve izleniyor olması, tedavi kesiminden sonra en az 6 ay remisyonda olması, 5 yaş ve üzerinde olması (SFT'ye uyum için), bleomisin tedavisi almış olması idi. Dahil edilme kriterlerine uyan hastaların solunum fonksiyonları değerlendirilmiştir. Solunum fonksiyon değerlendirilmesinde öykü, fizik muayene, posteroanterior akciğer grafisi (PAAG), solunum fonksiyon testi baz alınmıştır. SFT yapılan hastaların saptanan bozukluğu normal, obstrüktif, restriktif ve mikst tip olarak sınıflandırılmıştır. SFT'sinde bozukluk saptanan hastaların cinsiyet, boy, kilo, tanı yaşı, güncel yaşı, histopatolojik alt tipi, evresi, sigara içiciliği, SFT bozukluğu tipi, aldığı kemoterapi protokolü, aldığı bleomisin kümülatif dozu, radyoterapi alıp almadığı, şikayetlerinde kronik solunum yolu semptomu olup olmadığı, kronik solunum yolu semptomu varsa ne olduğu, PAAG'nin normal mi yoksa patolojik mi olduğu, sistemde var olan toraks bilgisayarlı tomografisinde akciğer patolojisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bleomisinin akciğere olan toksisitesinin, bleomisine bağlı akciğer toksisitesi oluşturmadan önceki dönemde saptanabilmesi amaçlanmıştır.

Bleomisinin akciğerde oluşturduğu hasarın erken dönemde saptanabilmesi ve tedavisinin başlanabilmesi, bleomisin akciğere oluşturduğu toksisiteye dikkat çekilmesi, SFT'nin bleomisin tedavisi almış olan hastalarda yıllık kontrollerde akciğer grafisine ek olarak yılda en az bir kere görülmesi, akciğer toksisitesinin hastaların yaşam standardını ve günlük aktivitelerini etkilemeden fark edilebilmesi, remisyonda olan hastaların ve ailelerinin remisyon sonrası yıllık takibin önemini anlamaları diğer hedeflerdir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hodgkin Lenfoma

Lenf nodlarının anormal büyümesi ve komşu lenf nodlarına yayılımı ile seyreden bir hastalıktır. 1800'lü yılların sonunda bu hastalıkta Carl Sternberg ve Dorothy Reed tarafından multinükleer, eozinofilik nükleol içeren lenfositler Reed-Sternberg (RS) hücreleri olarak tanımlanmış olup B lenfositlerin farklılaşması sonucu apoptozise direnç gösteren genellikle CD30, CD20, CD15 yüzey antijenlerini bulundururken CD45, CD19, CD79A gibi B hücre yüzey antijenlerini bulundurmeyen hücrelerdir. RS hücreleri Hodgkin Lenfoma (HL) için patognomoniktir ^{1,2}.

HL çocukluk çağı lenfomalarının % 40'ını oluşturup ilk pikini adolesan yaş grubundan önce yapar. 15 yaş altında insidansı milyonda 5-7'dir. 15 yaşın altındaki erkeklerde HL insidansı daha yüksektir. 15-19 yaşlarında HL insidansı kadınlarda erkeklerden daha fazladır ^{3,4}.

HL immunohistokimyasal, morfolojik ve klinik bulgular esas alınarak sınıflandırılır. HL, nodüler lenfosit predominant HL (nLPHL) ve klasik tip Hodgkin lenfoma olarak 2 gruba ayrılmıştır. Klasik tip Hodgkin lenfoma histopatolojik olarak 4 alt gruba ayrılır. Nodüler sklerozan HL (NSHL), mikst sellüler HL (MCHL), lenfositten zengin HL (LRHL), lenfositten fakir HL (LDHL) ^{5,6}.

Klasik Hodgkin lenfomada RS hücreleri vardır, CD30 pozitifdir ve bol miktarda hafif bazofilik sitoplazmaya, iki çekirdeğe veya iki nükleer loba ve belirgin eozinofilik büyük nükleollere sahiptir. nLPHL'de belirgin şekilde kıvrımlı ve loblu çekirdek 'popcorn' denilen ince nükleer membran, soluk kromatin ve birkaç küçük bazofilik nükleol içeren hücrelerdir ve CD20 pozitifdir ⁷.

Klasik HL, HL'nin yüzde 90'ını oluştururken, nLPHL vakaların geri kalanını oluşturur ⁸. NSHL, klasik HL'lerin çoğunluğunu oluşturup özellikle gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir. B semptomları genellikle eşlik eder. Histolojisinde laküner hücreler, kollajen bantlar görülmektedir ^{9,10}. LRHL, klasik HL'nin en iyi prognozlu tipi olup on yıllık sağ kalım % 90 kadardır. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde ve "Acquired Immune Deficiency Syndrome" (AIDS)'lilerde sıklıkla görülen tipidir. LDHL nadir görülüp prognozu kötü ve seyri hızlıdır. Bu alt tiplerin Epstein Barr Virüs

(EBV) ile birlikte görülme olasılığı da yüksektir ^{10,11}. nLPHL tüm HL olgularının % 5-10'u kadarını oluşturur. Olguların çoğu tanı alındığında evre I veya II dir. Latent EBV görülmezken genellikle tek bir nodu tutar. Popcorn hücre olarak adlandırılan RS varyantında CD19, CD20, CD22 ve CD 79a gibi B hücre antijenleri pozitif iken CD15 ve CD30 negatiftir ^{12,13}.

HL etyolojisinde sosyoekonomik koşullar, immün yetmezlikler, aile öyküsü, EBV başta olmak üzere çeşitli viral enfeksiyonlar yer almaktadır ^{1,14,15}. EBV, HL ile ilişkilidir ve enfeksiyöz mononükleoz geçirmiş hastalarda HL görülme olasılığı normal popülasyona göre 3 kat fazladır ¹⁶. HL vakalarına bakıldığında genetik bir yatkınlığı düşündürmekte olup birinci derece akrabalarda özellikle monozigotik ikizlerde aynı zamanda kardeşler ve ebeveyn-çocuk arasında hastalığın görülme riskinin arttığı görülmüştür ^{17,18}. HL riski ebeveyn-çocuk arasında üç kat, kardeşler arasında beş kata kadar ve monozigotik ikizler için 50 kat artmıştır ¹⁹. Ayrıca HL görülme insidansı ataksi-telenjektazi, otoimmün lenfoproliferatif sendrom, insan immün yetmezlik virüsü veya uzun süreli immünsupresyon kullanımı gibi immün yetmezlik durumlarında da artmıştır ^{20,21,22}.

Çocuklarda HL semptom ve bulguları lenfadenopati, sistemik şikayetler ve mediastinal kitle olup hastaların yüzde 80-85'i sadece lenf nodu ve/veya dalak tutulumu (evre I-III) ile başvurmaktadır. Geri kalanlar karaciğer, akciğer veya kemik iliği tutulumuna sahip olup evre IV'tür ²³. HL'li çocukların çoğu ağrısız servikal, supraklaviküler, aksiller, inguinal lenfadenopati ile başvurur. Bir haftanın üzerinde süren ateş, atlet değiştirecek kadar gece terlemesi, son 6 ayda vücut ağırlığının % 10'undan fazla kaybı, jeneralize lenfadenopati, yenidoğan döneminde başlayan >1 cm lenf nodları, çapı 2 cm > lenf nodları, başlangıçtan itibaren boyut olarak artmış veya iki haftalık antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen lenfadenopatiler, anormal tam kan sayımı, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH), antibiyotik tedavisine rağmen sürekli yükselen eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)/C-reaktif protein (CRP)' nin olması tanıda anlamlıdır. % 75'inde başvuru sırasında akciğer grafisinde mediastinal kitle veya hiler adenopati görülmektedir. Disfaji, nefes darlığı, ortopne, öksürük, stridor ile superior vena kava sendromuna neden olabilir ^{24,25,26}.

Görüntüleme tetkiklerinin amacı, hastalığın yaygınlığını tanımlamak ve doku biyopsisine rehberlik etmek olup farklı teknik yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar;

(PAAG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (18F-FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemleridir. PAAG mediastendeki tutulumu, kitlenin solunum yoluna basısını gösterir. Boyun, toraks, karın ve pelvise yönelik yapılan intravenöz kontrastlı BT ile pulmoner parankim, plevra ve perikard gibi hastalığın ektranodal bölgeleri hakkında bilgi sağlar ^{27,28}. 18F-FDG PET/BT görüntüleme yöntemi hastalığın evrelemesi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle kemik iliği tutulumunu göstermek açısından kemik iliği biopsisi ile karşılaştırıldığında çocuklar için kullanımı daha konforludur ²⁹.

HL tanısı, genişlemiş bir lenf nodunun eksizyonel biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi ile konur. İnce iğne aspiratları uygun histopatolojik sınıflandırma veya diğer lenfomaların değerlendirilmesinde yeterli miktarda materyal sağlayamaz. HL biopsisi, "klasik" Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS) hücrelerini veya varyantlarını gösterir ³⁰. Mediastinal bölgede büyük kitlesi olan hastalarda akut solunum yetmezliği gelişebileceği için bu hastalarda biyopsi yapılırken dikkat edilmelidir. Bu hastalar oturur pozisyonda olmalı, yatma pozisyonuna getirilmemelidir. Bu hastalarda intravenöz steroid tedavisi ve radyoterapinin (RT) acil olarak verilmesi gerekebilir. Kemik iliği aspiratları evre III ve IV, B semptomları olan ve hemogramda anormalliği olan hastalar için önerilmektedir ³¹.

Klasik HL'nin evrelemesinde Ann Arbor evreleme sistemi ³²

Evre I – Tek bir bölgede lenf tutulumu veya tek bir ekstralenfatik bölgenin tutulması.

Evre II – Diyaframın aynı tarafında en az 2 lenf nodu tutulması veya ekstra lenfatik bölge tutulması ve diyaframın aynı tarafında bir ya da daha fazla lenf nodu tutulması.

Evre III – Diyaframın her 2 tarafında lenf nodu tutulması veya ekstra lenfatik bölgede lokalize tutulum, dalak tutulumu da olabilir.

Evre IV – Ekstralenfatik bölgede bir veya daha fazla yaygın tutulum olmasıdır.

Hastada 38 derecenin üzerinde ateş, çamaşır değiştirecek kadar gece terlemeleri veya son 6 ayda vücut ağırlığının % 10'unu aşan açıklanamayan kilo kaybı semptomlarının varlığı "B" ile gösterilir. Bu semptomlar yoksa "A" ile gösterilir.

E, ekstralenfatik tutulumu; S, dalak tutulumunu gösterir.

Bulky hastalık terimi mediastinal kitle, T 5-6 seviyesinde transtorasik bölgenin 3'te 1'inden daha fazla yer kaplıyorsa ya da kitlenin çapı 10 cm'den büyükse kullanılır³³.

Prognozla ilişkili olan bazı faktörler vardır. Kötü risk faktörleri; ileri evre hastalık (evre 3 ve 4), B semptomlarının olması, Bulky hastalık, erkek cinsiyet, sedimentasyon hızının yükselmesi, beyaz küre sayısının 10.500/mm³'ten fazla olması, hemoglobin düzeyinin 11 gr/dl'den küçük olmasıdır^{34,35}.

Thomas Hodgkin 1832'de HL hastalığını saptadığında etkili bir tedavisi yoktu. 20. yüzyılın başlarında RT erken evre HL'de iyileşmeyi sağlayan ilk tedavi yöntemi olarak bulunmuştur. Ancak RT'nin ileri dönem komplikasyonları olması üzerine ilaç tedavisi çalışmalarında nitrojen türevleri 1940'lı yıllarda bulunan ilk kemoterapi yöntemi olup ilerleyen zamanda vinka alkaloidleri, kortikosteroidler, prokarbazin, bleomisin, antrasiklinler ve epipodofilotoksinler ile tedavide başarı sağlanması üzerine 1970'ler de kombine tedaviler kullanılmaya başlandı^{36,37}. Kemoterapi (KT) olarak mekloreタミン, vinkristin, prokarbazin ve prednizolondan (MOPP) oluşan ilk tedavi MOPP olmuştur^{38,39}. MOPP tedavisi ile yüksek oranda kür sağlanmış ancak bu tedavide kullanılan alkilleyici ajan olan mekloreタミンin ileri dönemde akut miyeloid lösemi ve infertiliteye yol açtığı saptanmış olup mekloreタミン yerine siklofosfamide geçerek COPP (siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon) tedavisi olarak güncellenmiştir.

Günümüzde ise risk grubuna göre COPP, ABVD (doksorubisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin) ve kombinasyonları şeklinde KT'ler kullanılmaktadır^{34,35,40}. ABVD protokolü ilk kez 1972'de kullanılmaya başlanmıştır⁴¹. ABVD'nin COPP'a göre infertilite ve akut miyeloid lösemi riski daha az olmasına rağmen kardiyak ve pulmoner yan etkileri bilinmekte olup bu etkileri azaltmayı hedefleyen çalışmalar devam etmektedir^{42,43}. Antrasiklin bazlı KT (doksorubisin) tedavisi öncesinde kardiyolojik muayene ve tetkiklerin yapılması, bleomisin endikasyonu olan hastalarda da akciğerlerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi dahil olmak üzere solunum fonksiyon testleri önerilir. HL'de bleomisin kullanımı için en az % 60'lık bir FEV1/FVC kabul edilebilir. SFT'ye uyumsuz çocuklar için bleomisin kullanım kriteri olarak istirahatte dispne kanıtı olmaması, egzersiz intoleransı olmaması ve oda havasında satürasyonunun \geq % 92 olması alınabilir. Tedaviye başlamadan önce

kemoterapötik ajanların hastaların fertilité üzerine yan etkileri göz önünde bulundurularak tedavi öncesi erkekler semen kriyoprezervasyonu, kadınlar yumurtalık dokusu veya oosit kriyoprezervasyonu için fertilité merkezine yönlendirilmelidir. Hastalar gerektiğinde sigara veya madde kullanımı açısından danışmanlık için de ilgili merkezlere yönlendirilmelidir⁴⁴.

2.2. Germ hücreli tümör

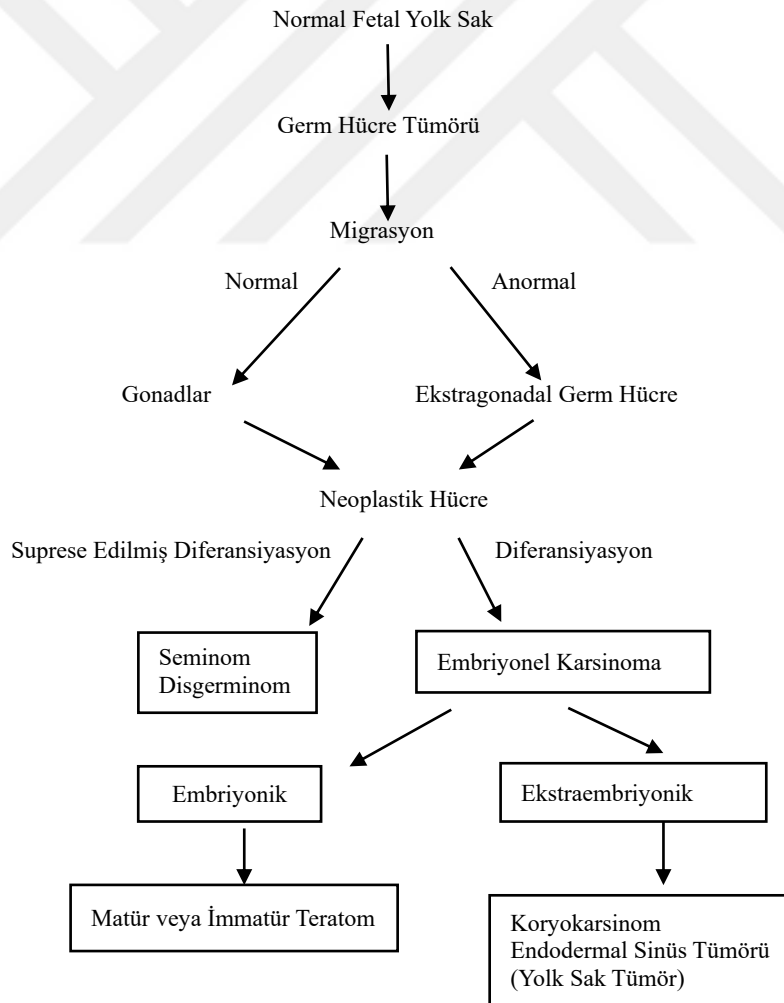
Çocukluk çağında nadir görülen GHT'ler gonadal ve ekstragonadal olup milyonda 2,4 çocukta görülmektedir. 15 yaş altındaki çocuklarda kanserlerin % 2 ile % 3'ünden sorumludur⁴⁵. Adolosan bireylerde kanserlerin % 15'ini oluşturup HL ve tiroit kanserlerinden sonra en yaygın görülen tümörler GHT'lerdir. Pik yaptığı 2 yaş grubu vardır. Birinci piki 0-4 yaş ikinci piki adolosan dönemdedir. Yaş grubuna göre klinik ve moleküler farklılıklar görülebilir⁴⁶.

GHT'ler, pluripotent prekürsör hücre olan primordial germ hücreleri (PGH)'nden köken alarak farklı histopatolojik tiplerde görülmektedir (Şekil 1). Erkeklerde seminom, kadınlarda disgerminom, merkezi sinir sisteminde ortaya çıktıklarında germinom olarak adlandırılır. Embriyonik kök hücrelere benzeyenler embriyonel karsinom; endoderm, mezoderm, ektoderm gibi somatik dokulara farklılaşma gösterenler teratom; ekstraembriyonik yapılardan yolk saka benzeyenler yolk sak tümör veya endodermal sinüs tümörü; plasentaya benzeyerek farklılaşma gösteren karyokarsinom olarak adlandırılır⁷.

GHT'lerin bir kısmı cinsiyet kromozom anomalileri ile ilişkilidir. 46XY ve 45X gonadal disgenezisi olanlarda % 10 ila % 50 arasında GHT gelişmektedir⁴⁷. Ekstragonadal yerleşimlerden mediastende görülen GHT riski Klinefelter sendromlu hastalarda (47XXY) 18 kat fazladır⁴⁸. Bir çalışmaya göre mediasten GHT'li adolosanların % 50'sinde Klinefelter sendromu ile uyumlu sitogenetik değişiklik görülmüş⁴⁹. 45X Turner sendromu olan hastalarda gonadoblastom gelişme riski olduğu saptanmıştır⁷. Testis tümörlerinin genetik özelliklerinde bir izokromozom 12p [i(12p)] ve 12p dizilerin artan bir kopya sayısı GHT için patognomoniktir ve vakaların % 80'inde sitogenetik olarak saptanabilir^{50,51}. Ayrıca 4, 5, 11, 13, 18 ve Y kromozomlarının tamamının veya bir kısmının kaybı ve 7, 8, 12 ve X'in artması GHT'lerde sık görülen bir bulgudur⁵².

Over tümörlerinin genetik özellikleri testis kökenli germ hücreli tümörlerden daha karmaşıktır ve matür, immatür teratomlar malign GHT'ler için ayrı olarak değerlendirilir. Matür over teratomunun sitogenetik değerlendirmesinde % 95'inin karyotipi dengeli iken yalnızca % 5'inde karyotip bozukluğu vardır. Moleküler çalışmalar matür over teratomlarının çoğunluğunun mayoz bölünmeye girdiğini ancak mayozu tamamlamadığını göstermiştir ⁵³.

İmmatür teratomda kromozomal anormalliklerin sıklığı, matür teratomdan daha yüksektir. Sitogenetik olarak anormal immatür teratomlu hastalarda sitogenetiği bozulmamış immatür teratomalulara göre nüks görülme olasılığı daha yüksektir ⁵⁴. Teratomlar dışındaki over kaynaklı malign GHT'leri, testiküler tümörlerle karşılaştırıldığında benzer ploidi ve genetik özellikler gösterir. Anöloid olup yaklaşık % 75'i i(12p); % 42 ve % 32'sinde sırasıyla 21 ve 1q kromozom kazanımları vardır; % 25 ve % 42'sinde sırasıyla 13 ve 8. kromozom kaybı vardır ⁵⁵.



Şekil 1. Germ hücreli tümör gelişiminin sistemik klasifikasyonu⁵⁶

Teratomlar; çocukluk çağı GHT'lerinin en yaygın histopatolojik alt tipi olup matür teratom iyi farklılaşmış dokular içerirken immatür teratom matüre olmamış fetal doku ve çoğunlukla nöroektodermal yapıları içerir. Matür teratom üç germ hücre katmanından (ektoderm, mezoderm, endoderm) dokular içerir ve en sık cilt katlantıları, yağ dokusu, skuamöz, küboidal epitel ile döşeli kistik yapılardır. Hematopoetik, pankreatik veya hipofiz dokusu sıklıkla mediastinal tümörlerde ve nadir olarak diğer bölgelerdeki teratomlarda bulunur ⁵⁷. İmmatür teratomlar ise öncelikle çocuklarda ekstragonadal bölgelerde veya adolosan overlerinde görülür ⁵⁸. Genellikle nöroepitelyal olmak üzere çeşitli olgunlaşmamış dokuların varlığı ile karakterizedir. İmmatür teratomların lokal nüks riski matür teratomlara göre daha fazladır. Bunun asıl nedeni immatürlük derecesinden ziyade tam rezeke edilememesidir ⁵⁹.

Yolk sak tümörü (YST); küçük çocuklarda en sık görülen ve bebeklerin sakrokoksigeal bölgesinde görülen tek malign GHT'dir. Ayrıca bebeklerde ve genç erkeklerde iyi veya kötü huylu en yaygın testiküler germ hücreli tümördür ^{60,61}. Adolosanlarda ekstragonadal YST'ler sıklıkla mikst malign GHT'nin bir bileşenidir ⁶².

Germinoma; disgerminomlar (over) veya seminomlar (testis) olarak da adlandırılır. Çocuklarda over ve merkezi sinir sisteminde (MSS) görülen en yaygın malign GHT'lerdir ⁶³. Seminomlar, 20 yaşından büyük erkeklerde en yaygın malign GHT'dir. Genç erkeklerde cinsiyet kromozomu anormallikleri veya kriptorşidizm olanlarda daha sıklıkta görülür ⁶⁰.

Embriyonel Karsinom (EC), primer histopatolojik bir alt tipten ziyade en yaygın olarak mikst tip GHT'nin bir bileşenidir ve adolosan testiküler germ hücrelerinde görülür ⁶⁰.

Koryokarsinom (CC), EC gibi adolosanlarda kötü huylu mikst GHT bileşeni olarak görülür ^{60,64}. Bebeklerde saptanan nadir CC vakası neredeyse her zaman maternal veya plasental gestasyonel trofoblastik primer tümörden metastaz gösterir ⁶⁵.

Gonadoblastoma, Y kromozomuna sahip fenotipik kadınların disgenetik gonadlarında bulunan iyi huylu bir tümördür. Germinoma sıklıkla gonadoblastoma ile gelişir. Gonadal disgenezi ergenliğe kadar fark edilemeyeceğinden disgerminom tanılı hastada gonadoblastom varlığı düşünülüp hasta gonadal disgenezi açısından değerlendirilmelidir ⁶⁶.

Sakrokoksigeal teratom (SCT), kızlarda daha sık görülür, intrauterin dönemde ve doğumdan hemen sonra teşhis edilir. SCT'ler de YST, teratom ve mikst tipler görülmektedir⁶⁷.

Mediastinal GHT'ler puberte öncesi çoğunlukla kızlarda görülür. Postpuberte dönemde ise erkeklerde daha sık görülür. Kitleler genellikle anterior mediastende görülmekte olup yaşa göre histopatolojik tiplerine bakıldığında bebek ve çocuklarda en sık görülen tip teratom daha nadir olarak YST'dir. Postpuberte döneminde ise histopatolojik tiplerden seminoma/germinoma ya da mikst tip en sık görülendir. Mediastinal GHT'lerde sekonder hematopoetik malignite gelişme riskinde artış saptanmıştır^{68,69,70}.

GHT'lerde tanıya yardımcı olarak kullanılan tümör belirteçleri alfa fetoprotein (AFP) ve beta insan koryonik gonadotropindir (β -hCG).

AFP gebeliğin 12 ila 14 haftasında maksimum konsantrasyonuna ulaşır, AFP önce yolk kesesinde ve daha sonra hepatositler ve gastrointestinal sistem tarafından üretilir. AFP'nin serum yarı ömrü (t1/2) 5 ile 7 gündür. Rezidüel veya tekrarlayan GHT'leri gösterir. AFP'nin yaşa göre normal değerleri değişmektedir (Tablo 1)^{71,72}.

Tablo 1. Yaşa göre normal AFP değerleri⁷²

Yaş	Ortalama \pm SD(ng/ml)
Prematürite	134734 \pm 41444
Yenidoğan	48406 \pm 34718
Yenidoğan- 2 hafta	33113 \pm 32504
2 hafta – 1 ay	9452 \pm 12610
1 ay	2654 \pm 3080
2 ay	323 \pm 278
3 ay	88 \pm 87
4 ay	74 \pm 56
5 ay	46.5 \pm 19
6 ay	12.5 \pm 9.8
7 ay	9.7 \pm 7.1
\geq 8 ay	8.5 \pm 5.5

Hepatit, siroz, kolestaz, fenitoin, metotreksat, gastrointestinal ve pankreas maligniteleri de AFP'de artış yapar⁷³.

İnsan koryonik gonadotropinin beta alt birimi (β -hCG) normalde hamilelikte plasentanin sinsityotrofoblastlarından salınan korpus luteumun devamlılığını sağlayan alfa ve beta peptitlerinden oluşan bir glikoproteindir. Sağlıklı yetişkinlerde 5 IU/mL'den daha azdır, yarı ömrü ($t_{1/2}$)'si 24 ila 36 saat olup germinomalar, EC, CC, rezidü ve progresif hastalıkta yükselir. Multipl miyelom, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, meme, akciğer veya mesanenin diğer malignitelerinde de artış görülebilir⁷.

GHT hastalarının çoğu karın ağrısı semptomu ile başvurmaktadır. Hastalar batında kitle, kabızlık, ateş, amonere, vajinal kanama, puberte prekoks, skrotal kitle, retroperitoneal metastazlara bağlı karın ağrısına eşlik eden sırt ağrısı, göğüs ağrısı, ortopne, nefes darlığı, hemoptizi, inmemiş testis şikayetleriyle de başvurabilirler. SCT'ler de özellikle kabızlık, dizüri, kalça ağrısı (oturmaya reddetme) ya da kalçada gözle görülür bir kitle ya da asimetri ile de başvurabilirler⁷.

GHT tanısında ultrasonografi abdominal ve pelvik kitleli hastalarda ilk seçenek görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi ile solid ve kistik lezyon ayrımı yapılabilmekte olup solid kitle varlığında malignite şüphesi daha yüksektir⁷⁴.

Abdomen ve pelvik BT veya MRG kitlenin orijinini, boyutunu, kalsifikasyon veya yağ içeriğini ve metastazı belirlemede kullanılmakta olup evrelemede toraks BT de çekilmelidir. Kemik iliğine veya beyne metastazlar nadir olup klinik gereklilik halinde evre IV hastalıkta veya CC'de bu bölgelere yönelik tarama tetkikleri yapılmalıdır⁷.

GHT tedavisi hastanın yaşı, kitlenin yerleşim yeri ve histopatolojisine, rezektabilite ve evresine göre değişmekle birlikte multidisipliner bir yaklaşım (cerrahi, kemoterpi, radyoterapi) içermektedir⁴⁶. Germinamatöz tümörler ve malign teratomlar, germinom dışı tümörlere ve immatür teratomlara göre kemoterapi ve radyoterapi tedavisine daha duyarlıdır. GHT tedavisinde kemoterapi protokolü olarak sisplatin, etoposid, bleomisin, karboplatin ve ifosfamid ajanlarından oluşan kombinasyonlar kullanılmaktadır. Kemoterapi tedavisine sisplatin eklenmesiyle sağ kalımda anlamlı bir artış saptanmış olup günümüzde tedavide BEP protokolü olarak adlandırılan bleomisin, sisplatin, etoposid (BEP) kullanılmaktadır^{75,76}.

GHT'de cerrahi yaklaşımda kitle primer over kaynaklı ise tek taraflı salpingo-ooferektomi doğurganlığı koruyan standart yaklaşımdır. Cerrahi olarak laparoskopik

yöntem sıklıkla kullanılmaktadır. Bu yöntemle tümörün yanlılıkla intraabdominal alana yayılması durumunda nüks görülme sıklığı artmaktadır ^{77,78}. GHT testis kaynaklı ise spermatik kordun ligasyonu ile radikal inguinal orşiektomi standart yaklaşımdır. Prepubertal hastada preoperatif dönemde teratom veya metastaz riski düşük olan bir seks kord stromal tümör düşünülüyorsa kitle enükleasyonu yapılabilir. Postpubertal dönemdeki hastalarda teratomun metastaz özelliği fazla olduğundan orşiektomi tercih edilir⁷. Ekstragonadal GHT'lerde de cerrahi ve neoadjuvan kemoerapi yöntemi kullanılmaktadır (Tablo 2). Cerrahi ile tam bir rezeksiyon sağlanamazsa nüks ihtimali artar ⁷.

Tablo 2. Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin Pediatric Oncology group / Children's Cancer Group (POG/CCG) Evrelendirmesi ⁷⁹

Ekstragonadal: Evre I-IV Tedavi: Cerrahi ve kemoterapi (3 ya da 4 kür BEP)
Over: Evre I Tedavi: Cerrahi ve gözlem Evre II-IV Tedavi: Cerrahi ve kemoterapi (3 ya da 4 kür BEP)
Testis: Evre I Tedavi: Cerrahi ve gözlem Evre II-IV Tedavi: Cerrahi ve kemoterapi (3 ya da 4 kür BEP)

2.3. Çocukluk çağı kanserlerinde geç yan etkiler

Günümüzde etkin tedaviler uygulanmasına bağlı olarak sağ kalanların sayısı artmaya devam etmekte olup tedavilerin istenmeyen sonuçlarına bağlı ⁸⁰ çocuklar ve adolosanlarda kanser tedavilerinden sonra görülen geç ortaya çıkan çeşitli sistemleri etkileyen yan etkiler vardır ⁸¹.

Tedavi tamamlandıktan sonra ilk 5 yıl içinde ortaya çıkan erken geç yan etkilere örnek verilecek olursa ifosfamid, sisplatin/karboplatin sonrası nefrotoksisite, sisplatin/karboplatin sonrası ototoksisite, deksametazon ve prednizon sonrası osteonekrozdur. Çocukluk çağında malignite tedavisini almış olanlarda ise erişkin dönemlerinde sonraki geç yan etkiler olarak sekonder maligniteler, metabolik bozukluklar, kardiyomiyopati, infertilite, erken başlayan menopoz, travma sonrası stres bozukluğu ortaya çıkmaktadır ⁸². Sekonder malignitelere bir örnek verilecek olunursa HL tedavisi olarak mediastene alınan radyoterapiye bağlı kadınlarda tedavi bittikten 30 yıl sonrasında her 5 kadından birinde meme kanseri görülmektedir ⁸³. Ayrıca HL

tedavisine sekonder olarak tiroid ve pankreas karsinomları ve mezotelyomalar da görülmektedir ⁸⁴.

Kardiyak sistemin etkilenmesine bağlı olarak miyokardit, perikardit, ventriküler veya supraventriküler aritmiler, kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı görülebilir ⁸⁵.

Nörolojik sistemin etkilenmesi ile periferik nöropati, stroke, lökoensefalopati, dikkat eksikliği, öğrenme bozukluğu, anksiyete, depresyon görülür. Üriner sistem yan etkileri olarak renal yetmezlik, hemorajik sistit, mesane fibrozisi; solunum sistem yan etkileri olarak interstisyel pnömonitis, pulmoner fibrozis; diğer çeşitli sistemlerin tutulumuna bağlı olarak ise işitme kaybı, katarakt, retinitis, optik sinir hasarı, ciltte fibrozis ve pigmentasyon değişikliği, kserostomi, özefageal striktür, karaciğerin venookluzif hastalığı, ileus, gonadal disfonksiyon, infertilite, obezite, hipotiroidizm, puberte prekoks, diabetes mellitus, büyüme hormonu eksikliği, azalmış kemik mineral yoğunluğu, kronik enfeksiyonlar görülmektedir ⁸⁶.

2.4. Çocukluk çağı kanserlerinde pulmoner geç yan etkiler

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında kanser tanısı konulduktan sonraki 15 yıl içerisinde ölüm nedenlerine bakılırsa hastalığın nüksü ilk sırada yer alırken bunu sekonder maligniteler ve kardiyopulmoner toksisiteye bağlı hastalıklar izlemektedir ⁸⁷.

Mertens 12390 kanserden kurtulan pediatrik vaka ile yaptığı bir anket çalışması sonucunda pulmoner komplikasyonlar olarak akciğer fibrozu, tekrar eden pnömoni, amfizem, oksijen ihtiyacı, kronikleşmiş öksürük, egzersizle gelişen nefes darlığı ve göğüs duvarı anormalliklerini radyasyon tedavisi alanlarda kemoterapi tedavisi alanlara kıyasla daha yüksek olduğu çıkarımında bulunmuştur ⁸⁸. Kanser tedavisi sonrası Geenen'in 1362 kişiden oluşan yaptığı bir kohort çalışmasında ise hastaların geç dönem yan etkileri içerisinde SFT yapmadan sadece öykü ve fizik muayene ile değerlendirme sonucunda pulmoner nedenlerin tüm nedenler içinde % 5'ini oluşturduğunu görürken aynı gruba SFT yapılarak değerlendirildiğinde bu oranın % 44'e çıktığını ve bu pulmoner hasarın özellikle radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavileri kombine şekilde alanlarda çıktığını saptamıştır ⁸⁹. Objektif bir test olan solunum fonksiyon testi ile akciğer hasarı asemptomatik olan bireylerde bile saptanabilmektedir.

Geç dönemde ortaya çıkan kronikleşmiş durumlar National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) kriterleri kullanılarak sınıflandırılabilir. Birçok çalışmada hastaların kronikleşmiş semptomlarını standardize etmek amacıyla CTCAE kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3)⁹⁰.

Tablo 3. Kronik respiratuar hastalık için CTCAE 4.0 kriterlerinin özeti⁹⁰

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bronşiol obstruksiyon	Asemptomatik; klinik gözlem; müdahale gerekmez	Semptomatik, atelektazi veya lobar kollaps; medikal tedavi gerekli	Stridor, nefes darlığı; müdahale endikedir	Hayatı tehdit edici solunum veya hemodinamik bozulma	Ölüm
Bronkospazm	Orta derecede semptom; müdahale gerekmez	Semptomatik, medikal tedavi gerekli	Günlük yaşamsal aktivite sınırlaması satürasyon düşüklüğü	Hayatı tehdit edici solunum veya hemodinamik bozulma	Ölüm
Öksürük	Orta derecede semptom	Orta derece semptom; medikal tedavi gerekir	Yaygın semptomlar, Günlük yaşamsal aktivite sınırlaması	-	-
Dispne	Orta derece nefes darlığı	Minimal eforla nefes darlığı	İstirahatte nefes darlığı; Günlük yaşamsal aktivite sınırlaması	Yaşamı tehdit eden sonuçlar; acil müdahale gerekir	Ölüm
Hipoksi	-	Egzersiz ile azalmış oksijen satürasyonu	İstirahatte azalmış oksijen satürasyonu	Yaşamı tehdit edici; havayolu darlığı; acil müdahale	Ölüm

Tablo 3. Kronik respiratuar hastalık için CTCAE 4.0 kriterlerinin özeti ⁹⁰ (devamı)

Pnömonitis	Asemptomatik	Semptomatik, yaşamsal aktiviteyi sınırlar	Şiddetli semptomlar Günlük yaşamsal aktiviteyi sınırlar; oksijen endikedir	Yaşamı tehdit edici solunum yetmezliği; acil müdahale gerekir	Ölüm
Balgamlı öksürük	Öksürükle ara ara minimal balgam	Orta derece balgam; yaşamsal aktiviteyi sınırlar	Sürekli ve bol miktarda balgam; günlük yaşamsal aktiviteyi sınırlar	-	-
Pulmoner fibrozis	Hafif hipoksemi; radyolojik pulmoner fibrozis akciğer hacmini %25'inden az	Orta derecede hipoksemi, pulmoner hipertansiyon, radyolojik pulmoner fibrozis akciğer hacminin % 25-% 50'sini etkiler	Şiddetli hipoksemi; sağ kalp yetmezliği; radyolojik pulmoner fibrozis akciğer hacminin % 50-75 'ini etkiler	Hayatı tehdit eden sonuçlar	Ölüm
Pulmoner hipertansiyon	Minimal nefes darlığı; fizik muayene ve diğer değerlendirme bulguları	Orta derecede nefes darlığı ve öksürük; tıbbi müdahale gerektiren	Şiddetli derecede hipoksemi ile ilişkili semptomlar; sağ kalp yetmezliği; oksijen ihtiyacı	Hayatı tehdit eden havayolu	Ölüm

2.5. Radyoterapinin pulmoner komplikasyonları

Radyoterapi sonrası haftalar ve aylar içerisinde akciğer hasarı gelişmektedir. Radyasyon ışınları sonucu erken etki olarak DNA'da oksidatif hasar gelişmesine bağlı hücre hasarı ve pnömositlerin apoptozisi başlar. Daha sonra onarım aşamasında enflamatuvar hücreler toplanır, sitokin üretimi artar, lokal bir enflamatuvar yanıt oluşur. Takiben proinflamatuvar özellikteki aktif makrofajlar dokuyu yeniden şekillendirir ve fibrozis gelişir. Lokal ödem ve vasküler değişikliklere bağlı gelişmeler hipoksiye yol

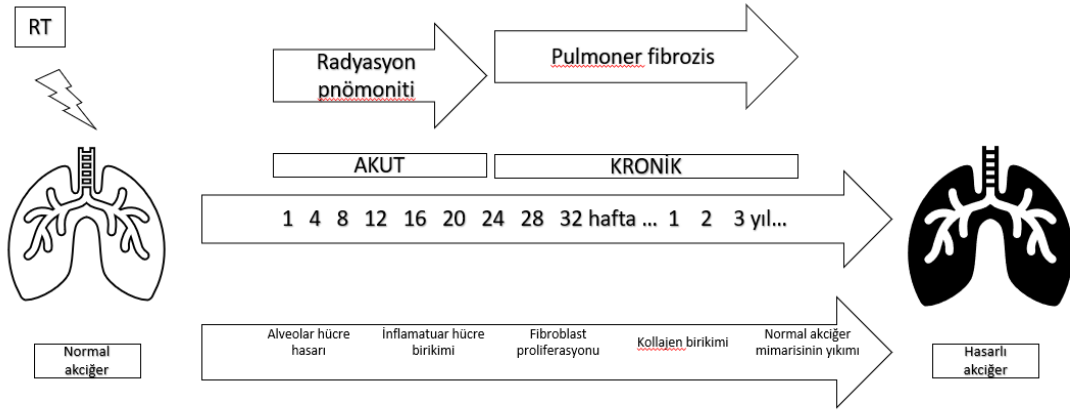
açarak hücre hasarına neden olur ve iyileşmeyen doku tepkisinin devamında ise kronik hasar oluşur⁹¹.

Radyasyona bağlı hasarın klinik olarak görülmesi 2-4 ayı bulur. Radyasyona bağlı pulmoner hasarda radyoterapi dozu, pulmoner toksik özelliği bilinen kemoterapi ajanlarıyla birlikte uygulanması, kadın cinsiyet ve sigara içiciliği etkili faktörlerdendir (Şekil 3). Hastalar asemptomatik olabileceği gibi bazılarında değişen derecelerde dispne, kronik solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale klinikleri görülür. Radyasyon pnömonisi hafif ile şiddetli arasında değişen dispne ve produktif olmayan öksürük ile kendini belli ederken radyasyondan aylar yıllar içerisinde radyasyon fibrozu ortaya çıkar^{90,91}.

Bir çalışmada göğüse radyoterapi almış 20 yıl takip edilen hastalarda akciğer fibrozisi saptanmış olup akciğer fibrozisinin oksijen ihtiyacı, kronik öksürük ve tekrarlayan pnömoni ile anlamlı bir ilişkisi saptanmış⁸⁸. Başka bir çalışmada göğse radyoterapi alıp en az 2 yıl geçmiş pediatrik olgular incelendiğinde pnömoni, göğüs duvarı deformitesi ve interstisyel akciğer hastalığı oranı % 70 bulunmuştur. Radyasyondan 5 yıl sonra en az bir komplikasyon görülme olasılığının radyoterapi dozu arttıkça daha yüksek olduğu saptanmıştır⁹².

Radyoterapinin pulmoner komplikasyonları açısından bir başka risk faktörü ise küçük yaşta radyoterapi maruziyeti küçük akciğer hacmini etkilemektedir ve birim akciğer hacmi başına düşen ışın normal olsa bile göğüs kafesinin gelişmesindeki anormalliğe neden olmaktadır. Bu durumun parankimal akciğer hasarından daha önemli olduğu gözlenmiştir⁹³. Bazı çalışmalarda ise gelişmekte olan akciğere radyoterapi ışınlarının daha belirgin bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür⁹⁴. Başka bir çalışmada ise ileri yaşta radyasyon tedavisinin azalmış akciğer kapasitesi ile ilişkili olduğu ve artan yaşla birlikte akciğer onarım kapasitesinin kaybolduğunu ileri sürmüşlerdir⁹².

Radyasyon tedavisi bittikten 4 ile 12 hafta sonra exitus olanların akciğerlerine yönelik yapılan histopatolojik çalışmalarda tüm pulmoner yapılarda lezyonar gözlenmiş olup vasküler trombozlar, tip 2 pnömositlerde atipi, hiperplazi ve deskuamasyon, alveollerde fibrin birikimi ödem, alveolar septalarda kalınlaşma, bronşial mukozada nekroz, metaplazi ve bronşektazi, nadir olarak da plevral değişiklikler saptanmıştır (Şekil 2)⁹⁵.



Şekil 2. Akciğer hasarı ile ilişkili akut ve kronik komplikasyonlar ⁹⁵

Radyasyon pnömonisi, radyasyon alan hastalarda akut fazda görülen inflamatuvar bir reaksiyon olup belirli klinik ve radyografik özellikleriyle kendini alerjik ve kimyasal pnömoni veya enfeksiyöz nedenli pnömoniden ayırt ettirir, tedavisinde steroid kullanılır. Pulmoner fibrozis ise radyasyon pnömonisinden aylar veya yıllar sonrasında görülen inflamasyon ve fibrozis ile karakterize olup kronik fazda ortaya çıkar (Şekil 2), fibroblast proliferasyonu ile akciğerde geri dönüşümsüz hasara neden olan bir durumdur. Radyasyon tedavisi sonrasında görülen bir diğer etki ise pulmoner fonksiyonlarda azalmadır ⁹⁶.



Şekil 3. Radyasyona bağlı akciğer hasarı risk faktörlerine genel bakış ⁹⁶

Diğer çalışmalarda ise akciğer metastazı olanlarda ve HL için mediastinal radyasyon tedavisi alanlar incelendiğinde akciğer parankim hasarı, akciğer hacminin azalması, akciğer kompliyansında bozulma ve radyoterapi dozuna bağlı olarak göğüs duvarının deformitesine yol açtığı hastaların çoğunda anormal SFT bulguları saptanmasına rağmen çok az bir kısmının semptomatik olduğu görülmüştür ⁹⁰. Mediastinal bölgeye RT uygulanan HL hastalarında geç dönemde gelişebilecek olan komplikasyonlardan biri de kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığıdır ⁹⁷.

2.6. Kemoterapinin pulmoner komplikasyonları

Akciğere toksik etkisi olan kemoterapik ilaçlar bleomisin, alkilleyici ajanlar (busulfan ve siklofosfamid gibi) ve nitrozürelere (BCNU-karmustin, CCNU- lomustin gibi) ⁹⁰.

Alkilleyici ajanlardan biri olan busulfan daha önceden kronik miyeloid lösemisinin tedavisinde kullanılırken günümüzde pediatrik allojenik veya otolog hematopoetik kök hücre nakli hazırlığında kullanılan rejimin bir parçası olup mielosupresif bir ajandır. Terapötik aralığı dar ^{97,98} olup siklofosfamid, mefalan veya fludarabin ile kullanılmaktadır. Busulfan pulmotoksik bir ajandır. Hematopoetik kök hücre naklinden sonra geç pulmoner etki olarak immün aracılı akciğer hastalıkları (İdiopatik Pnömoni Sendromu, Bronşiolitis Obliterans Sendromu) görülmekte olup busulfanın pulmoner toksisiteye olan katkısını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Busulfan akut akciğer problemlerinden interstisyel pnömoniye ve geç dönem pulmoner fonksiyon anormalliklerine neden olur. Yapılan bir çalışmada busulfanın obstrüktif akciğer hasarı yapabileceği öne sürülmüştür ⁹⁹. Busulfanın akciğere olan toksisitesi yüksek kümülatif dozun kullanıldığı hematopoetik kök hücre naklinden sonra ortaya çıkmıştır. Ancak akciğer toksisitesinin doza bağlı olup olmadığı bilinmemektedir ^{90,100,101}.

Siklofosfamid sitotoksik bir ajan olup pediatrik malignitelerde sıklıkla kullanılmaktadır. Siklofosfamidin asıl akciğer toksisitesi interstisyel pnömoni ve geç başlangıçlı pulmoner fibrozistir. Aynı zamanda hematopoetik kök hücre naklinde de kullanılmaktadır. Kök hücre naklinden sonra immün yanıtta kaynaklanan pulmoner etkilerde görülebileceğinden busulfan gibi bu ajanın da hematopoetik kök hücre

naklinde kullanılmasından dolayı tek başına akciğere yaptığı toksisite net olarak değerlendirilememektedir^{88,90}.

Kemoterapi ilaçlarının akciğerlere olan toksisitesi hafif ile yaşamı tehdit eden derecelere kadar değişmektedir (Tablo 4). Erken ve geç başlangıçlı olarak görülebilmektedir¹⁰².

Kemoterapinin neden olduğu erken başlangıçlı hasarlar inflamatuvar interstisyel pnömoni, akciğer ödemi iken geç başlangıçlı hasar ise tedavinin tamamlanmasından 2 ay sonra ortaya çıkan pulmoner fibrozistir¹⁰².

Akciğer ödemi ise kemoterapötik ajanlarla ilgili akut, kardiyojenik olmayan bir komplikasyon olup endotelial inflamasyon ile gelişir. Bu komplikasyon sıklıkla sitozin arabinosid (Ara-C) ile gelişmekte olup genellikle oksijen ve diürez tedavisine yanıt verirken bazı hastalar entübasyona kadar gidebilir. Klinik olarak pulmoner ödem başlangıçlı akut respiratuvar sendromuna benzemektedir¹⁰².

Tablo 4. Kemoterapi kaynaklı hasar ve patolojik bulguları¹⁰²

Kemoterapötik Ajan	Patoloji	Etki Mekanizması
Bleomisin	Endotel kanaması, interstisyel ödem, tip1 pnömosit nekrozu, tip2 hücrelerin metaplazisi, nötrofil infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, eozinofilik infiltrasyon	Direkt oksidatif hasar, lökosit akışı, proteazların salınması
Mitomisin	Bleomisin ile benzer	Direkt oksidatif hasar,
Siklofosamid	Endotel hasarı, pnömosit displazisi, lenfosit ve histiosit infiltrasyonu, interstisyel fibrozis	Reaktif oksidatif hasar,
Busülfan	Pnömosit displazisi, tip 2 pnömosit hiperplazisi, atipik bronşial hücreler, mononükleer infiltrat	Direkt toksik hasar,
Metotreksat	Lenfosit, eozinofil, plazma hücre infiltrasyonu, kazeifiye olmayan granülomlar, nadir fibrozis	Hipersensitivite ya da direkt toksik hasar
Sitozin arabinosid	İnflamasyon olmadan interstisyel ve alveolar ödem	Bilinmiyor
Karmustin	İnterstisyel fibrozis	Oksitleyici etkiler
Prokarbazin	Mononükleer hücre infiltrasyonu ile eozinofilik odaklar	Hipersensitivite
Vinka alkaloidleri	Alveolar hücre displazisi, fibroz	Bilinmiyor

2.7. Bleomisin pulmoner etkileri

Bleomisin 1966'da streptomyces verticillus'un bir suşundan elde edilen, serbest radikalleri indükleyerek antitümör aktivitesini gösteren, Hodgkin Lenfoma, germ hücreli tümör ve baş-boyun bölgesinde görülen skuamöz karsinomların tedavisinde kullanılan bir antibiyotik ajandır^{91,103}.

Bleomisin, hücre döngüsünde M ve G2 fazındaki aktif olarak bölünen hücrelere karşı etkilidir. İlacın aktivitesi tümör hücrelerinin sitokinetik durumu ile ilişkilidir. Oksijen bleomisin sitotoksitesisi ile doğrudan ilişkilidir. Bleomisin hidroksilaz tarafından inaktive edilmektedir. Bleomisin hidroksilaz deri ve akciğerde düşük aktiviteye sahiptir. Bleomisin inaktivasyonu akciğerde düşük olduğu için bleomisin birikimine bağlı olarak akciğerde bleomisin kaynaklı toksisite görülmektedir¹⁰⁴. Bleomisinin neden olduğu akciğer hasarı oksidatif hasar, matris onarım sisteminin işlev bozukluğu ve fagositik özellikteki proteolitik enzimlerin serbest kalması ile meydana gelir¹⁰⁵.

Bleomisin akciğerde inaktivasyonunun düşüklüğü ve oksidatif hasar sonrasında tip1 pnömositlerde yıkım olur, granülosit akışı başlar, kemotaktik faktörler, elastaz, kollejenaz ve miyeloperoksidaz salınır¹⁰⁵. Bleomisin birikmesine bağlı vasküler ve hücre hasarı gelişir, akciğer parankiminde inflamatuvar bir süreç başlar, makrofajlardan salınan büyüme faktörleri fibroblastları uyarır, aktive edilmiş fibroblastlara sekonder olarak sonuçta akciğer fibrozisi gelişir. Bleomisin toksisitesi erken ya da geç dönemde görülebilmekte olup pulmoner fibrozis tablosu genellikle tedavi sonrası 1 ile 6 ay sonrasında ortaya çıkar^{90,106}.

Erken başlangıçlı akciğer toksisitesi yaygın olmayıp aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak ortaya çıkmakta olup ilacın uygulandığı ilk andan kemoterapinin tamamlandığı birkaç aya kadarki dönemde interstisyel pnömoniye dönüşebilir. Erken başlangıçlı toksisitenin geç başlangıçlı toksisiteye göre net bir doz ilişkisi bulunmamaktadır¹⁰⁷.

Bleomisin yarattığı pulmoner toksisite böbrek yoluyla atıldığı için böbrek fonksiyonu bozukluğuna, verilen kümülatif doza, göğüse aldığı radyoterapiye veya diğer kemoterapötik ilaçların kullanılmasına bağlı olarak artar^{106,108,109}.

Bleomisin toksisitesine bağlı olarak gelişen pnömoni ciddi bir komplikasyon olup bazen ölümcül olabilmektedir. Hastalar nonproduktif öksürük, efor dispnesi, bazen de istirahatte dispne ve siyanozla gelebilmektedir. Bu durumda ilk yapılması gereken

daha fazla bleomisin verilmemesidir ayrıca, tedavide kortikosteroidler de düşünülebilir
106 .

Aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da bilinen interstisyel pnömoni, kemoterapinin ilk dozunda gelişebileceği gibi aylar sonrasında da görülebilmektedir. Bu tabloya yol açan ajanlar arasında özellikle metotreksat, bleomisin, prokarbazin ve karmustin yer almaktadır. Klinikte prodüktif olmayan öksürük, dispne veya ateş görülür. Akciğer grafisinde dağınık infiltrasyonlar görülür. Periferik kanda ve akciğer biopsisinde eozinofili görülebilir. Akciğer biyopsisinde ayrıca plazma hücreleri, lenfositler ile dolu bir interstisyum görülür. Kemoterapide kullanılan ajan kesilirse akut pnömoni düzelir. Semptomların şiddetli olduğu durumlarda kortikosteroidler tedavide kullanılabilir. Tedaviye yanıt iyi olup normal akciğer fonksiyonuna dönüş sağlanmaktadır ^{110,111}.

400 ünite/m² üzerinde bleomisin tedavisi alan erişkinlerin % 10'unda akciğerde fibrozis geliştiği görülmüş ^{102,109,110}. Çocuklarda doz açısından bir bilgi bulunmamakta olup yapılan bir çalışmada medyan takibi 3,9 yıl olan medyan kümülatif bleomisin dozu 65 ünite/m² olan hastaların % 52,2'sinde en az bir SFT bozukluğu saptanmış olup (obstrüktif bozukluk ve hiperinflasyon) hastaların çok azı semptomatikti ¹¹².

Bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesini oksijenin artırdığı belirtilmiştir ^{100,108}. Bleomisin tedavisinden aylar, yıllar sonra bile yüksek oksijen alan hastalarda pulmoner komplikasyon gelişebilir ¹⁰². Yapılan bir çalışmada ise bleomisin tedavisi almış ve opere edilmiş hastalarda risk faktörü olarak sigara kullanımının, operasyon öncesi SFT'nin, operasyon sırasındaki sıvı yönetiminin operasyon sonrası dönemde akut respiratuar distres sendromunda kullanılan oksijen tedavisinden daha önemli olduğu belirtilmiştir ¹¹³.

Diğer çalışmalar, bleomisin tedavisi almış olan SFT'si normal hastalarda akciğerde oluşturduğu geç etki değerlendirildiğinde anestezi veya tüple dalışta maruz kalınan oksijenin ihmal edilebilir olduğunu belirtmiştir ^{109,114}.

2.8. Pulmoner geç yan etkileri belirlemede kullanılan yöntemler

Kanser hastalarında yeni terapötik yaklaşımlar sağkalımı artırmış olsa da normal dokular üzerine olumsuz etkileri olmaktadır. Kemoterapi ve radyasyon tedavisinin tek ya da kombine olarak kullanılması da pulmoner toksisiteyi etkilemektedir. Kemoterapinin pulmoner toksisitesi erken dönemde interstisyel akciğer pnömonisi, geç

dönemde pulmoner fibrozis olarak gelişebilmektedir. Toksik etkiler doza, radyasyon tedavisi alıp almadığına, radyasyonun doz hızına, süreye, önceden var olan akciğer hastalığına ve steroid kullanımına bağlı olarak değişmektedir ¹¹⁰. Bütün bu bulguları belirlemede kullanılan farklı yöntemler olup SFT ¹¹⁴, akciğer grafisi, BT gibi yöntemler kullanılmaktadır ^{115,116}.

2.8.1. Pulmoner geç yan etkiler histopatolojik bulgular ve radyolojik yöntemler

Pulmoner ilaç toksitesi olarak diffüz alveolar hasar, spesifik olmayan interstisyel pnömoni, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, eozinofilik pnömoni, obliteratif bronşiolit, pulmoner hemoraji, ödem, hipertansiyon veya venooklüzif hastalık yer almakta olup radyolojik yöntemlerden akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi yöntemi ile bu tanılar desteklenmektedir. Akciğer grafisinde orta ve alt loblarda, iki taraflı heterojen veya homojen vasıfta opasiteler gösterip diffüz opasifikasyona ilerlemeler sıktır. BT’de buzlu cam opasite alanları görülür, fibröz geliştiğinde ise akciğer mimarisinde bozulma ve bal peteği akciğer oluşabilir ¹¹⁶. Eozinofilik pnömoni, alveollerde eozinofil ve makrofaj birikmesi, alveollerde septa kalınlaşması ve eozinofil, lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile oluşur. Bu hastalarda periferik eozinofili ve IgE (immunglobulin E) yüksekliği görülür. Akciğer grafisinde periferik ve üst lobda homojen opasiteler vardır. BT’de periferik pulmoner opasiteler daha iyi saptanmaktadır. Bu hastalık ilacın kesilmesine iyi yanıt vermekte olup bazen de kortikosteroid tedavisi kullanılması gerekir ¹¹⁶.

Pulmoner hemoraji, nadir görülen bir komplikasyondur. Bu hastalığa neden olan ajanlar arasında yüksek doz siklofosamid, sitarabin, mitomisin vardır. Akciğer grafisinde bilateral heterojen veya homojen opasiteler tipik olarak bulunur. BT’de bilateral dağınık veya dağınık olmayan buzlu cam alanları görülür ¹¹⁶.

Diffüz alveolar hasar, tip 2 pnömositlerin ve alveol endotel hücrelerinin nekrozundan kaynaklanır, 1-2 hafta sonra pnömosit proliferasyonu ve interstisyel fibröz başlar. Bu duruma en sık neden ilaçlar bleomisin, busulfan, karmustin, siklofosamidir ¹¹⁷.

İnterstisyel pnömoni, interstisyumda mononükleer inflamatuvar hücreler, hafif interstisyel fibröz ve reaktif hiperplastik tip 2 pnömosit hücrelerinden oluşan alanlar ile

karakterize olup ¹¹⁸ akciğer grafilerinde yaygın heterojen opasiteler görülür ^{119,120}. Erken dönem BT'de ise dağınık buzlu cam opasiteleri varlığı retiküler opasitelere göre daha fazla olup ^{121,122} ilerleyen dönemde fibröz bulguları olan traksiyon bronşektazi ve bal peteği görünümü oluşur ^{119,121}.

Bronşiolitis obliterans organize pnömoni, respiratuar bronşioler, alveolar kanallar ve bitişik alveolar boşluklar içinde Masson cisimcikleri olarak adlandırılan olgunlaşmamış fibroblastik tıkaçların çoğalması ile karakterize bir tablodur ^{117,121}. Bleomisin, siklofosfamid, metotreksat gibi ajanlar bu tür akciğer hasarına en çok neden olanlardır ¹²³. Akciğer grafisinde bilateral heterojen veya homojen vasıfta opasiteler periferde, üst ve alt loblar arasında eşit olarak dağılmıştır ¹²¹. BT'de nodüler konsolidasyon alanları, sentrilobüler nodüller, dallanan lineer opasiteler ve bronşial dilatasyon görülür ^{121,124}. Bu hastalık ilaç tedavisinin kesilmesine iyi yanıt vermekte olup kortikosteroid tedavisi de gerekebilir.

Parankimal akciğer hasarı temelde akciğer grafisinin normal ve interstisyel fibröz olması açısından patolojik olarak değerlendirilmesi mümkündür ¹²⁵.

2.8.2. Solunum fonksiyon testi

Çocuklarda hastane başvuru ve yatışlarının çoğunluğunu oluşturan solunum sistemi hastalıklarının morbidite ve mortalitesi yüksek olup çocuklarda da tıpkı erişkinlerde yapılan solunum fonksiyon testi ile akciğer fonksiyon bozukluğu ve derecesi, hastalık tanısı, tedavi yanıtı değerlendirmesi ve cerrahi öncesi risk belirlenmektedir. Okul öncesi yaş grubu çocuklarda da spirometrik testler, gelişmiş cihazlar ve testlerin tekrar edilebilir özelliğe olmasından dolayı kullanılabilir.

Pediyatrik vakalarda SFT endikasyonları ¹²⁶;

1. Solunum yolları ile ilgili şikayetlerde akciğerdeki patolojiyi saptamak
2. Akciğerlerde fonksiyon bozukluğu gelişmişse derecesini belirlemek
3. Hangi tipte fonksiyon bozukluğu geliştiğini saptamak (restriktif, obstrüktif, miks)
4. Obstrüksiyon mevcut ise küçük ya da büyük bir havayolunda mı olduğunu saptamak

5. Obstrüksiyon mevcut ise toraks içi/dışı nedenli mi sabit/değişken özellikte mi belirlemek
6. Akciğer hastalığının prognozunu belirlemek
7. Mevcut hastalığın tedavisindeki yöntemin etkisini belirleyerek tedaviye bu şekilde devam edilip edilmeyeceğini belirlemek
8. Hiperreaktivite gelişip gelişmediğini belirlemek
9. Kemeoterapi veya radyoterapi sonrasında akciğerde gelişen hasarı belirlemek
10. Akciğer yetersizliği gelişmiş ise bunun derece ve prognoz açısından değerlendirilmesi

Spirometre, derin inspirasyondan sonra zorlu bir ekspirasyonla hava yolu ve akciğer hacmini ölçen, ucuz, taşınabilir, evlerde kullanılabilen tiplere sahip olan, testin yapılması için hasta ile teknikerin kooperasyon içinde olması gereken, klinikte en sık kullanılan cihazdır. Bir defada 8 tekrardan fazlası önerilmez. Ekspirasyon süresi en az 6 saniye olmalı ve gereklilik halinde 15 saniyeye kadar uzatılmalıdır. Uygulama basamakları ise şu şekildedir ¹²⁶;

1. Hastanın boyu, kilosu, yaşı not edilir.
2. Hastanın burnu mandal ile kapatılır.
3. Tek kullanımlık ağızlığı hasta dudaklarının arasına alıp sıkı bir şekilde tutar.
4. 4-5 defa normal solur.
5. Hasta mümkün olduğunca en derin nefesi kuvvetli bir şekilde alır.
6. Hasta nefesi aldıktan sonra beklemeden hızlı ve kuvvetli bir şekilde nefes verir.
7. Zorlayarak en azından 6 saniye boyunca nefes vermeye devam eder.
8. Yeterli süre nefes verdikten sonra derin bir nefes alır ve test sonlandırılır.

Spirometrik uygulamada art ardına yapılan testte zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁) arasındaki değişkenlik % 5'ten az ise test sonlandırılır. En iyi test FVC ve FEV₁'in toplamının en yüksek olduğu testtir ¹²⁷.

2.8.3. Akciğer hacim ve kapasiteleri

Akciğer fizyolojik olarak 4 hacimden oluşur, ekspiratuar rezerv hacim (ERV), inspiratuar rezerv hacim (IRV), rezidüel hacim (RV) ve tidal hacim (TV), bu 4 hacmin toplamı ise total akciğer kapasitesi (TLC)'dir. Spirometre ile (Şekil 4) zorlu vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1), FEV_1/FVC , zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (FEF_{25-75} veya MEFR), zirve ekspiratuar akım hızı (PEFR), vital kapasite (VC), inspiratuar hacim (IV) ve ekspiratuar rezerv hacim (ERV) değerleri aynı ırk, yaş, cinsiyet, boydaki sağlıklı çocuklardan elde edilen verilere göre % değeri saptanmaktadır (Tablo 5,6) ^{128,129}.

RV, solunum sonunda akciğerlerde kalan havadır ve spirometrede ölçülemez, RV'yi içeren herhangi bir akciğer kapasitesi ölçüm değeri spirometre ile ölçülemez.

Zorlu vital kapasite (FVC), derin inspiriyum sonrasında hızlı ve güçlü bir ekspiriyum sonrası çıkan hava hacmi olup sağlıklı kişiler akciğer hacimlerinin % 80'ini 6 saniyeden daha kısa sürede çıkarabilmektedirler. Obstrüksiyon ağır ise bu süre 20 saniyeye kadar uzayabilmektedir. Zorlu vital kapasite hem obstrüktif hem de restriktif hastalıklarda azabileceği gibi özellikle mukusa bağlı tıkaç, astım, bronşektazi, göğüs duvar anomalisi gibi durumlarda azalmaktadır ^{126,130,131}.

Zorlu ekspiriyumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1), zorlu vital kapasiteyi oluştururken ekspiriyumun 1. saniyesinde çıkan havanın hacmidir. Büyük hava yollarında obstrüksiyonun şiddetini gösterir. FEV_1/FVC azalmış ise obstrüksiyonu gösterir ^{126,131}.

Vital kapasitenin (VC) % 25-% 75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF_{25-75}), derin inspiriyum sonrası hızlı ve güçlü bir ekspiriyumun % 50'sindeki ortalama akım hızı olup orta ve küçük çaptaki bronşlardaki obstrüksiyonu gösterir. Obstrüktif hastalığın erken dönemlerinde azalmaya başlayıp, FEV_1/FVC oranının sınırda olduğu dönemlerde FEF_{25-75} havayolundaki obstrüksiyon hakkında bilgi sağlar ayrıca restriktif hastalıkların şiddeti arttıkça FEF_{25-75} değerinde azalmalar görülür ^{126,131}.

Zirve ekspiratuar akım hızı (PEF), güçlü ve maksimum düzeydeki inspirasyonu takip eden güçlü ve maksimum ekspirasyon ile ölçülür. FEV_1 ile korele olup uzun dönemli ölçüm takiplerinde astımın gidişatında önemlidir ve bazal değeri bilinen çocuklarda gelişen değişiklikleri monitörize etmeyi sağlar ¹³⁰.

Vital kapasite (VC), akciğerlerde güçlü yapılan inspirasyon ve güçlü ekspirasyon arasında değişen havanın hacmi olup, güçlü ve derin bir inspiryumdan sonra hem yavaş hem de kuvvetli bir ekspiryum ölçmek mümkündür. Pnömoni, pulmoner ödem, atelettazi, akciğerde yer kaplayan kitle, göğüs duvar anormallikleri, akciğer cerrahisi gibi restriktif hastalıklarda azalmaktadır¹³¹.

Ekspiratuar rezerv hacim (ERV) + Rezidüel hacim (RV) = Tidal solunum sırasında akciğerde kalan hava (FRC)

Vital kapasite (VC), ekspiratuar rezerv hacim (ERV), inspiratuar rezerv hacim ve tidal hacmin (TV) toplamıdır.

Total akciğer kapasitesi (TLC), VC ve RV' nin toplamıdır.

TLC ve FRC yaş ile birlikte artış gösterir.

Obstruktif patolojilerde solunum yolu direnci artar, RV artar; FRC, amfizem ve astımda özellikle artar; TLC, normal veya artmıştır.

Restriktif patolojilerde TLC, FRC, RV azalır¹³².

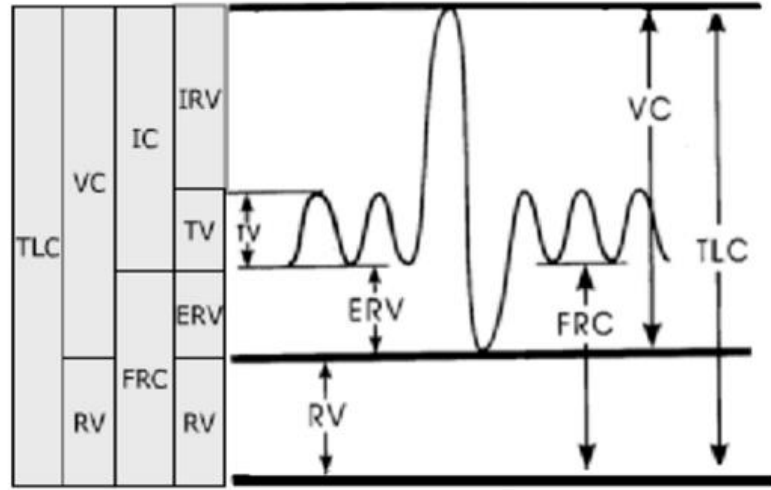
SFT patolojisini değerlendirebilmek açısından akım volüm eğrilerinde eğer test doğru yapılmışsa iki eğri birbirini tamamlar¹³³.

Spirometrik ölçümlerde obstruktif, restriktif ve miks tip bir bozukluk olup olmadığını belirleyebilmemiz için FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF25-75 değerlerinin referans değerlerine göre yüzdesine bakılır¹³⁴.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC), sakin solunum sırasında akciğerlerde kalan gaz hacmine denir. RV ve ERV' nin toplamıdır. FRC ve TLC, RV'yi içerdiğinden dolayı ölçülemez.

İnspiratuar kapasite (IC), sakin solunumda tamamlanan ekspiryum sonrasında derin bir ekspiryumla alınan hava hacmidir. IRV ile tidal volümün toplamıdır.

Ekspiratuar rezerv volüm (ERV), sakin solunumun sonunda ekspiryum tamamlandıktan sonra hızlı ve derin bir ekspiryumla boşaltılan hava hacmidir¹³⁵.



Şekil 4. Akciğer Hacim ve Kapasiteleri (TLC: Total akciğer kapasitesi. RV:Rezidüel volüm, VC:Vital Kapasite, FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite, IC: İspiratuar kapasite, ERV: Ekspiratuar rezerv volüm, IRV: İspiratuar rezerv volüm, TV: Tidal hacim)¹³⁵

Tablo 5. Solunum fonksiyon bozukluklarında akciğer hacimleri¹³⁵

Parametre	Obstrüktif	Restriktif	Mikst
FVC	Normal/ Azalmış	Azalmış	Azalmış
FEV ₁	Azalmış	Normal/ Azalmış	Azalmış
FEV ₁ /FVC	Azalmış	Normal	Azalmış
FEF ₂₅₋₇₅	Azalmış	Normal/ Azalmış / Artmış	Azalmış
TLC	Normal/Artmış	Azalmış	Azalmış
RV	Artmış	Azalmış	Azalmış

Tablo 6. Akciğer fonksiyon testlerinin normal değerleri¹³⁵

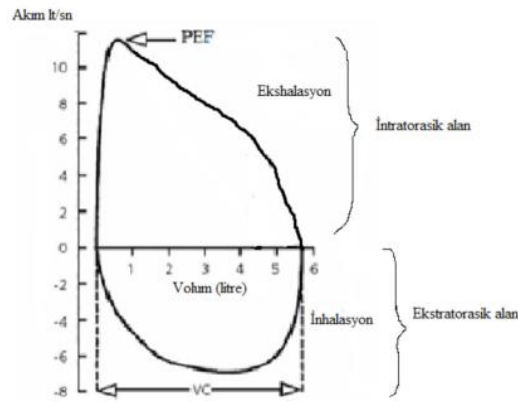
Parametre	Normal Değerler (%)
FVC	>80
FEV ₁	>80
FEV ₁ /FVC	>80
FEF ₂₅₋₇₅	>70
TLC	80-120
FRC	75-120
RV	75-120
DLCO (Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi)	60-120

Akciğer hacim değerlendirme endikasyonları; restriktif hastalıkların kesin tanısı, restriksiyonun şiddeti ve obstrüktif hastalıklardan ayrımının yapılması, solunum fonksiyonları düşük olan hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesidir¹³⁵.

Restriktif tip hastalıklardaki SFT bozukluğunu değerlendirirken total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV) mutlaka değerlendirilmelidir. Vital kapasite ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ölçüldükten sonra bütün hacimler hesaplanabilir¹³⁵.

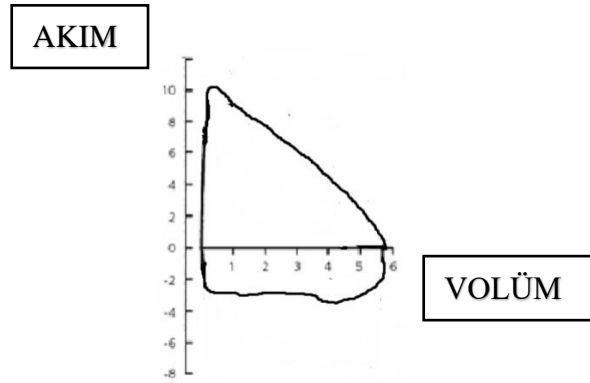
2.8.4. Spirometrik testlerin yorumlanması

Fonksiyon bozukluğunun tipi ve şiddetini akım-volüm-zaman eğrilerinden anlaşılabilir (Şekil 8). Bu eğrilerde dikey eksen akımı, yatay eksen volümü gösterir. İntratorasik alanı üstteki eğri gösterirken, ekstratorasik alanı alttaki eğri göstermektedir¹³⁵ (Şekil 5).



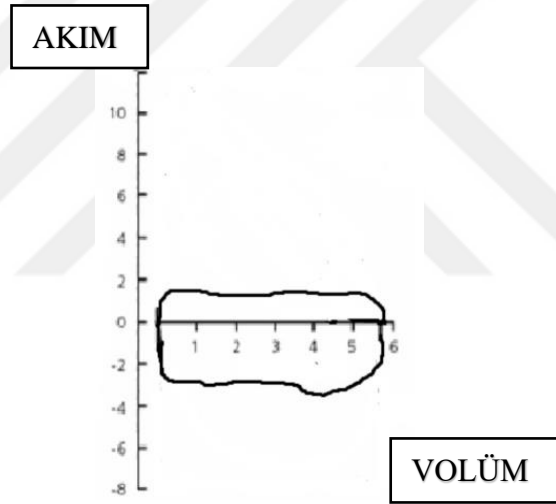
Şekil 5. Akım-Volüm eğrisi¹³⁵

Eğer intratorasik obstrüksiyon nedeni varsa astım, bronşiolitis obliterans gibi üstteki eğri konkav bir hal alır, obstrüksiyon şiddetlendikçe konkavite daha da artar. Eğer ekstratorasik obstrüksiyon yapan neden varsa sinüzit, adenoid hipertrofisi, rinit ve laringomalazi gibi o zaman da alttaki eğride düzleşme olur (Şekil 6)¹³⁵.



Şekil 6. Ekstratorasik obstrüksiyon¹³⁵

Hem ekstratorasik hem de intratorasik obstrüksiyon varlığında ise trakeal stenoz gibi nedenlere bağlı olarak eğrinin hem üstü hem de altı düzleşir (Şekil 7)¹³⁵.



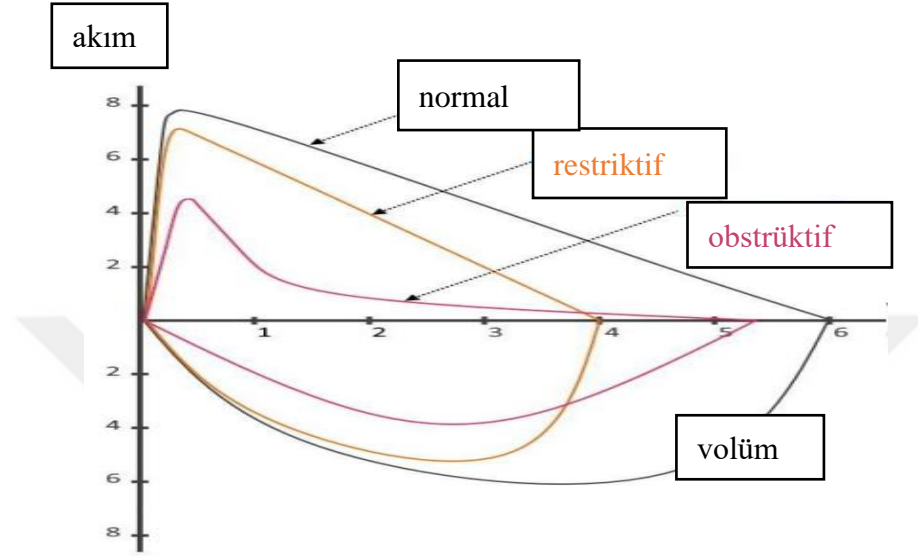
Şekil 7. Fiks obstrüksiyon¹³⁵

Pnömoni, fibrozis, atelektazi, pulmoner ödem, plevral effüzyon, lobektomi, nöromuskuler hastalıklar ve göğüs duvarı anormallikleri restriktif akciğer hastalığına neden olur. Vital kapasite azalır ve eğrinin alanı daralır¹³⁵.

Obstrüksiyon bozukluklarında $FVC > \% 80$ 'dir, ağır obstrüksiyon bozukluklarında $FVC < \% 80$ 'dir. Obstruktif bozuklukta $FEV_1 < \% 80$ 'dir, ağır obstruktif bozuklukta FEV_1 'deki düşüş FVC 'den daha belirgin olmakta olup sonuç olarak obstruktif bozukluklarda $FEV_1/FVC < \% 80$ 'dir. Orta veya küçük havayolları da etkilenmiş ise $FEF_{25-75} < \% 70$ 'dir¹³⁵.

Restriktif bozuklukta VC düşer, FVC<% 80 olur, FEV₁<% 80 olur. Obstrüktif hastalıklardan farklı olarak FEV₁/FVC normal değerdedir ¹³⁵.

Hem obstrüktif hem de restriktif bozuklukta FVC, FEV₁, FEV₁/FVC düşüktür ¹³⁵.



Şekil 8. Akım volüm eğrisinde normal, restriktif, obstrüktif paternler¹³⁵

2.9. Pulmoner geç yan etkilerin izlemi

Kanser tedavisindeki ilerlemeler sonrasında tedavi sonrası iyileşen nüfus gündengüne artmakta olup bu hastaların sistematik olarak devam eden tıbbi bir takibe ihtiyacı vardır. Geç başlangıçlı komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi açısından yakın takip edilmelidir. Sağlık danışmanlığı ile sağlıklı yaşam tarzı teşvik edilmelidir. Bu hastaların takibini standartlaştırmak, yaşam kalitesini artırmak, sağlık profesyonellerine de rehberlik etmesi açısından kılavuzlar yayınlanmıştır ¹³⁶. Almanya gibi gelişmiş pek çok ülkelerde uzun vadeli takip, genel sağlık durumu, ikinci primer neoplazmalar, nüksler ve ölümler hakkında bilgi almak için mail yoluyla en az 5 yılda bir anketler düzenlenmektedir. Gelişen durumlar tedavi eden doktorla temasa geçerek doğrulanmaktadır. Almanya, Avusturya, İsviçre’de tüm pediatrik onkoloji merkezlerinde takip randevu sistemi olup kanser tedavisini tamamlamış hastaların uzun vadeli takiplerine özel klinikler bulunmaktadır ve bu kliniklerde pratisyen hekim, onkolog, standardize edilmiş bir tedavi sonrası bakım için danışmanlar birlikte çalışmaktadır ¹³⁷. Hastaların en az 10 yıl boyunca takip edilmesi gerekmekte olup

remisyonda olduğu saptanan hastaların ilk 3 ay ayda bir kez, 3 ay ile 1 yıl arasında 2 ayda bir kez, 2. yılda 3 ayda bir kez, 3 ile 5 yıl arasında 6 ayda bir kez , 5 yıldan sonra ise her yıl düzenli kontrolleri yapılmalıdır. Her kontrolde anamnez, fizik muayene, tam kan sayımı görülmeli ve hastanın mevcut bulgularına göre gereklilik halinde akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, ekokardiyografi, solunum fonksiyon testi, hormonal tetkikler istenmelidir ¹³⁸.



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji polikliniğine 2012-2022 yılları arasında başvuran HL ve GHT tanıları almış olan hastalarda yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1) Hastanın HL veya GHT tanısıyla tedavi edilmiş ve izleniyor olması
- 2) Tedavi kesiminden sonra en az 6 ay remisyonda olması
- 3) 5 yaş ve üzerinde olması (SFT'ye uyum için)
- 4) Bleomisin tedavisi almış olması
- 5) Onam formu alınmış olması

HL ve GHT tanısı olan 231 hastanın dosyası tarandı. GHT tanısı olan 109 hasta, HL tanısı olan 122 hasta vardı. GHT tanılı hastaların 15'i ve HL tanılı hastaların 17'si exitus olduğu için çıkarıldı. GHT tanılı yaşayan 94 hastanın 35'i takibe hiç girmemişken, HL tanılı yaşayan 105 hastanın 16'sı takibe hiç girmemiş olduğu için çıkarıldı. Takibe giren ve yaşayan GHT'li hasta sayısı 59, takibe giren ve yaşayan HL'li hasta sayısı ise 89'du.

Bleomisin tedavisi alan, en az 6 ay remisyonda olup ulaşılabilen ve SFT yapılan hasta sayısı HL için 46, GHT için 12 olup toplam hasta sayısı 58'di.

Hastalardan veya ailelerinden çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 02.04.2021 tarihli 2 numaralı karar ile onay alınmıştır.

Hastaların verileri retrospektif olarak hasta dosyaları ve hastane veri sisteminden incelendi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru semptomları, tanı yaşları, fizik muayene bulguları, histopatolojik tanıları, tutulum yerleri, aldıkları tedaviler, aldıkları tedavinin bir parçası olan bleomisinin kümülatif dozu, bleomisin toksisitesi olup olmadığı, bleomisin tedavisi kesilmişse nedeni, radyoterapi alıp almadığı, mediastene radyoterapi alıp almadığı, izlem süresi, remisyon süreleri, nüks varlığı, cerrahi geçirip geçirmediği, hayatta olup olmadıkları, kronik solunum yolu semptom varlığı,

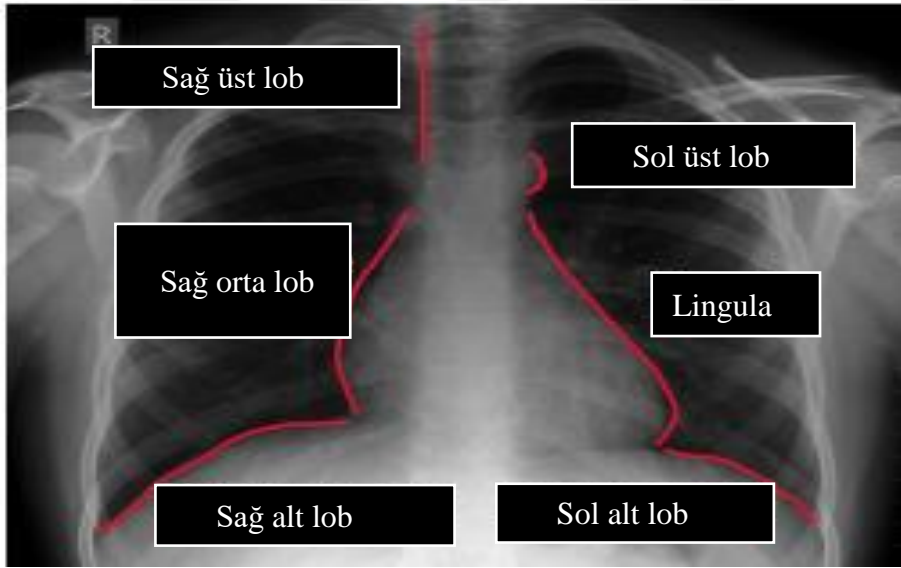
remisyon sonrası akciğer grafisi, tomografi gibi görüntülemelerinin olup olmadığı ve akciğerde oluşan sekel durumu, sigara kullanımı, kemoterapi sonrası şikayetleri incelendi.

Tüm HL ve GHT tanısı almış yaşayan ve ulaşılabilen hastalara prospektif olarak da solunum fonksiyon testi ve akciğer grafisi çekilmiştir. SFT' sinde bozukluk olanlar obstrüktif tip, restriktif tip ve mikst tip olarak değerlendirilmiştir. Akciğer grafilerinde normal veya patolojik-interstisyel fibrozis bulguları mevcut- olarak değerlendirildi.

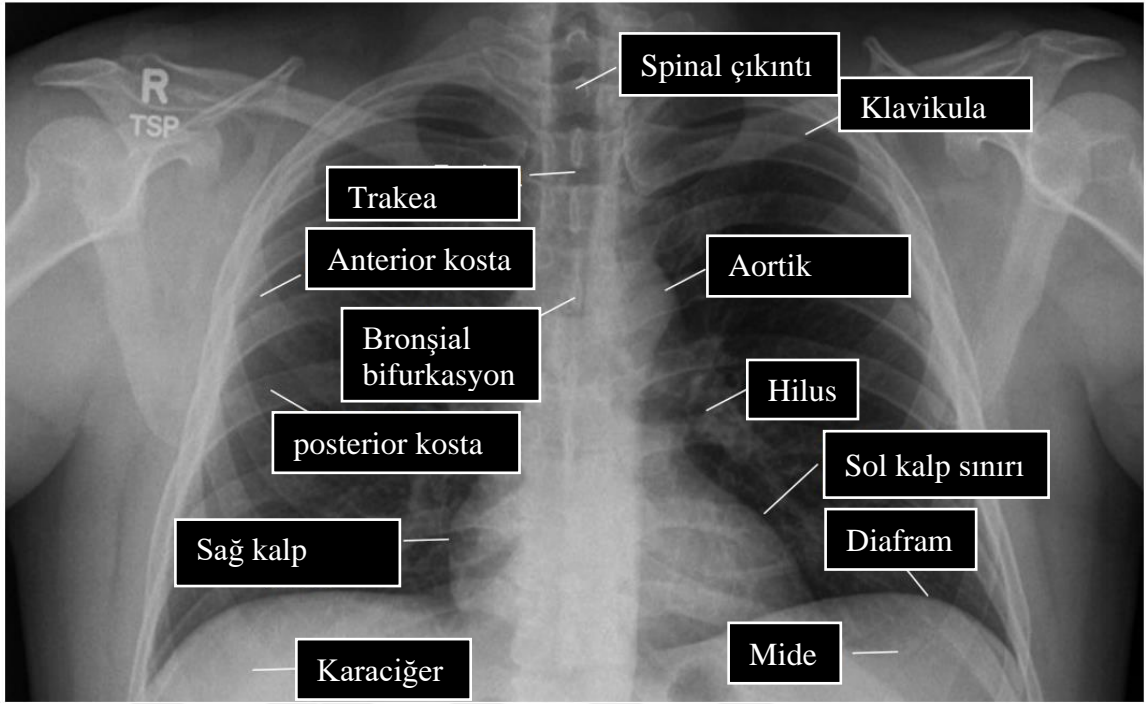
Obstrüktif bozukluk; FEV₁/FVC azalmış (<% 80) ve/veya FEV₁ azalmış (<% 80), FEF₂₅₋₇₅(MEF₂₅₋₇₅) azalmış (<% 70), FVC normal olduğu durumlar,

Restriktif bozukluk; FEV₁/FVC normal veya artmış (>% 80), FVC azalmış (<% 80) durumlar,

Mikst bozukluk; FEV₁/FVC azalmış (<% 80) ve FVC azalmış (<% 80) durumlar olarak kabul edildi (Tablo5,6).¹³⁵



Şekil 9. Akciğerin diğer yapılarla sınırları¹³⁹



Şekil 10. Normal bir akciğer grafisi¹³⁹

Normal bir PAAC grafisinde (Şekil 9,10) sağ ve sol akciğer her zaman karşılaştırılmalı ve opaklaşma varlığı, akciğerin sınırları, plevranın hasarı, akciğer hacimleri, trakeanın deviye olup olmadığı, kalbin boyutu ve sınırları, sağ hemidiframın sola göre daha yüksekte olup olmadığı, akciğer apeplerinde pnömotoraks olup olmadığı, kostofrenik açıda bir efüzyon olup olmadığı değerlendirilmelidir¹³⁹.

Bizim çalışmamızda bleomisin dozu ünite/m² olarak hesaplanmıştır. m² formülü olarak $(\text{Vücut ağırlığı} \times 4) + 7$ kullanılmıştır.

$$\frac{(\text{Vücut ağırlığı} \times 4) + 7}{\text{Vücut ağırlığı} + 90}$$

Bizim çalışmamızda ise bleomisin tedavisi almış olan en az 6 ay remisyonda olan GHT ve HL hastalarının akciğer fonksiyonlarında gelişen patoloji SFT, PAAC grafisi, toraks BT ile belirlenmiş, bleomisin kümülatif dozu, kronik solunum yolu semptomları, RT, boy, kilo, evre, histopatolojik alt tip, ailede malignite, nüks, sigara içiciliğinin SFT’de bozulma üzerine etkisine bakılmıştır.

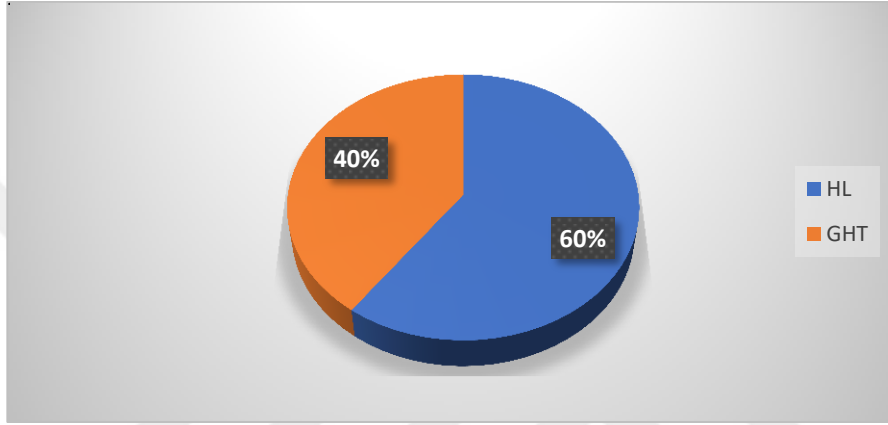
SFT’ de değerler belirli yaş, cinsiyet, boy, kilo ve ırk için sağlıklı bireylerdeki değerlere göre yüzde alınarak belirlenmiştir.

SFT bozukluğu olan hasta sayısı, tanı yaşı, remisyon süresi, hastaların kemoterapi protokolleri, radyoterapi alıp almadıkları, alınan bleomisin kümülatif dozu, sigara kullanımı, cinsiyet, akciğer grafileleri ve toraks tomografilerinde patoloji saptanıp saptanmaması, semptom varlığı, histopatolojik alt tip arasındaki ilişkiye bakılmıştır.

İstatistiksel analiz yaparken kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum -maksimum) olarak özetlendi. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji polikliniğine 2012-2022 yılları arasında başvuran Hodgkin Lenfoma ve Germ Hücreli Tümör tanıları almış, takibe girmiş, yaşayan, en az 6 ay remisyonda olan 148 hasta çalışmada değerlendirildi. GHT'li hasta sayısı 59 (% 40), HL'li hasta sayısı ise 89'du (% 60).



Şekil 11. Tüm HL ve GHT hasta oranı

148 hasta HL ve GHT olarak ayrı ayrı kategorize (Şekil 11, 12) edildi. Hastaların cinsiyet, akrabalık, ailede malignite, nüks, düzenli izlem, kemoterapi alan, cerrahi geçirme öyküsü, RT alması, önceden akciğer hastalığı, sigara içiciliği, ek hastalık açısından Tablo 7'de ve histopatolojik alt tiplerine göre Tablo 8'de özetlendi.

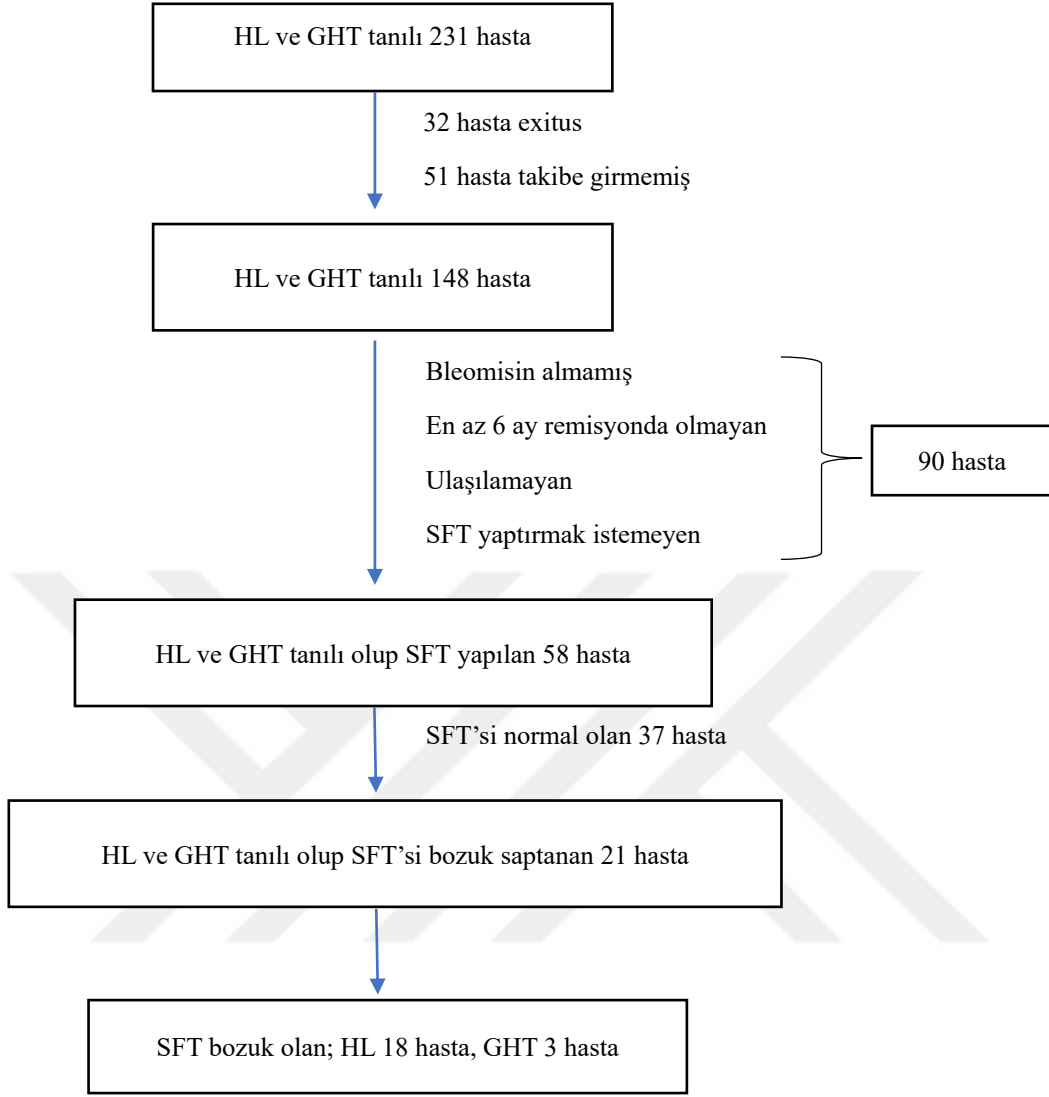
Tablo 7. Tüm HL ve GHT hastaların özellikleri

		n		%	
		HL	GHT	HL	GHT
Cinsiyet	Kız	28	44	31,5	74,6
	Erkek	61	15	68,5	25,4
Akrabalık	Var	26	16	29,2	72,9
	Yok	63	43	70,8	27,1
Ailede malignite	Var	28	21	31,5	64,4
	Yok	61	38	68,5	35,6
Nüks	Var	16	9	18	15,3
	Yok	73	50	82	84,7
Düzenli izlem	Var	65	57	73	96,6
	Yok	24	2	27	3,4
KT	Var	89	26	100	44,1
	Yok	0	33	0	55,9
Cerrahi öykü	Var	7	59	7,9	100
	Yok	82	0	92,1	0
RT	Var	25	2	28,1	3,4
	Yok	64	57	71,9	96,6
Önceden akciğer hastalığı	Var	4	1	4,5	1,7
	Yok	85	58	95,5	98,3
Sigara içiciliği	Var	4	2	4,5	3,4
	Yok	85	57	95,5	96,6
Ek hastalık	Var	8	11	9,3	18,6
	Yok	81	48	90,7	81,4

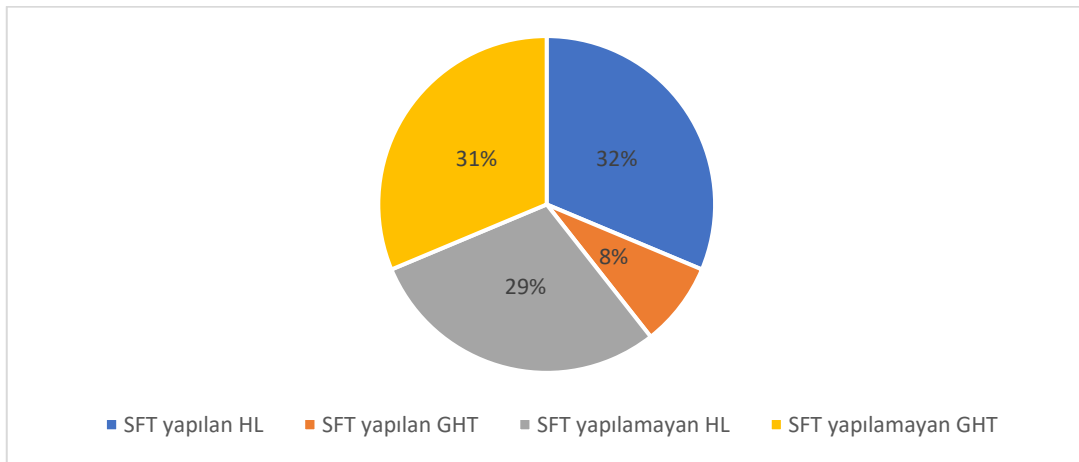
Tablo 8. Tüm HL ve GHT hastaların histopatolojik alt tipleri

Hastanın tanısı		n	%
HL	Nodüler lenfosit predominant	0	0
	Lenfositten zengin	5	5,6
	Nodüler sklerozan	39	43,8
	Mikst sellüler	32	36
	Lenfositten fakir	0	0
	Sınıflandırılmayan	13	14,6
GHT	Germinom	2	3,4
	Disgerminom	0	0
	Seminom	0	0
	İmmatür teratom	11	18,6
	Matür teratom	22	37,3
	Endodermal sinüs tümörü (Yolk sak hücreli tümör)	12	20,3
	Embriyonel karsinom	0	0
	Koryokarsinom	0	0
	Gonadoblastom	1	1,7
	Mikst germ hücreli tümör	10	16,9
	Sertoli-Leydig hücreli tümör	1	1,7

148 hastanın 114'ü (% 77) bleomisin tedavisi almış olup en az 6 ay remisyonda olan, düzenli takip altında olan, muayene ve SFT yaptırmak isteyen 58 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların kontrol muayenesinde anamnezi alınıp, fizik muayenesi ve SFT'si yapıp, akciğer grafileri çekildi.



Şekil 12. Hasta akış şeması



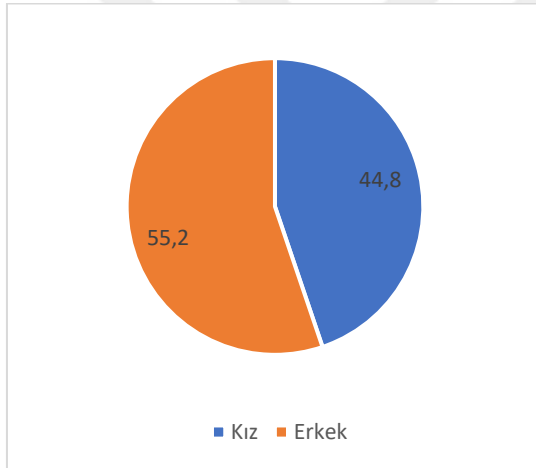
Şekil 13. SFT yapılan ve yapılmayan HL ve GHT tanılı hastaların yüzdesi

GHT tanılı hastaların 12'sine, HL tanılı hastaların 46'sına SFT yapıldı (Şekil 13).

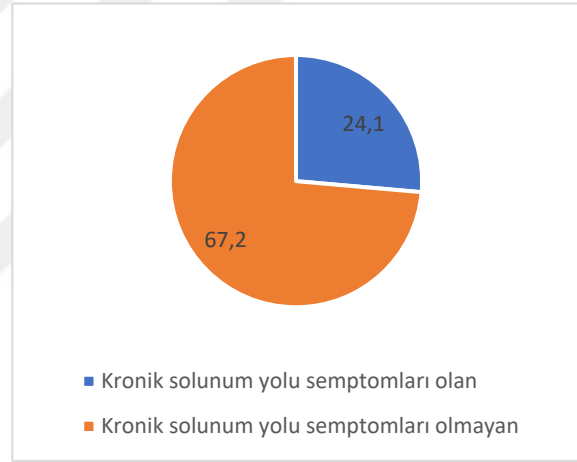
Hastaların hepsi bleomisin tedavisi almış, en az 6 ay remisyundaydı.

SFT yapılan 58 hastanın 26'sı (% 44,8) kız, 32'si (% 55,2) erkek cinsiyetteydi (Şekil 14), 12'sinde (% 20,7) nüks görüldü.

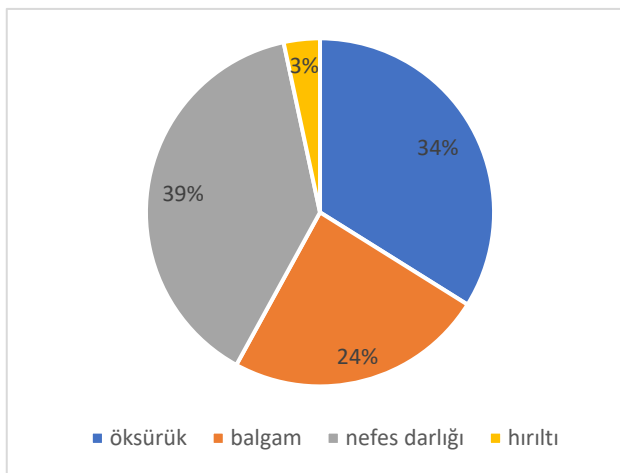
Hastaların 50'si (% 86,2) her 3 ayda bir düzenli izlem altındaydı. Hastaların 20'sinde (% 34,5) akrabalık vardı. Ailesinde malignite öyküsü olan 21 (% 36,2) hasta vardı. Sigara içen hasta sayısı 2 (% 3,4) idi. 6 (% 10,3) hastanın ek hastalığı vardı. Hastaların 1'inde (% 1,7) hipertansiyon, 1'inde (% 1,7) epilepsi, 1'inde (% 1,7) mental retardasyon, 1'inde (% 1,7) atrial septal defekt, 1'inde (% 1,7) mitral yetmezlik, 1'inde (% 1,7) de renal parankimal hastalık vardı.



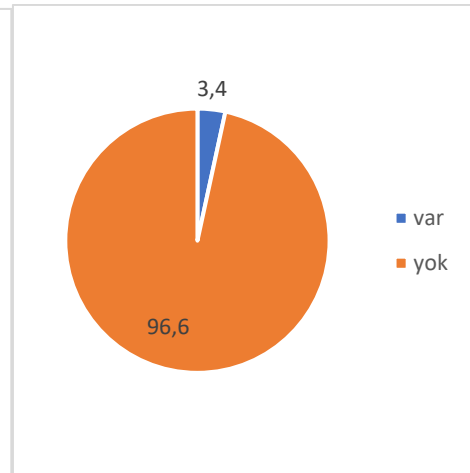
Şekil 14. SFT ve cinsiyet



Şekil 15. SFT ve kronik solunum yolu semptom



Şekil 16. SFT yapılanlarda kronik semptom



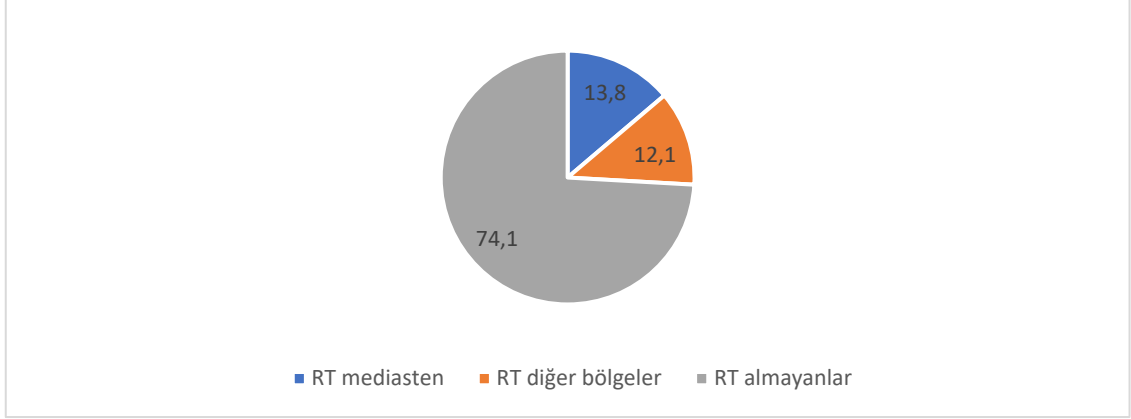
Şekil 17. SFT yapılanlarda sigara içiciliği

SFT'si yapılan 58 hastanın 7'sinde (% 12,1) öksürük, 5'inde (% 8,6) balgam, 8'inde (% 13,8) nefes darlığı, 4'ünde (% 6,9) hırıltı şikayeti vardı (Şekil 15,16). SFT yapılanlarda sigara içiciliği %3,4' tü (Şekil 17). SFT yapılan hastaların histopatolojik alt tipleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. SFT yapılan hastalarda histopatolojik alt tiplendirme

SFT yapılan hastalar		n	%
HL	Nodüler lenfosit predominant	0	0
	Lenfosit zengin	2	3,4
	Nodüler sklerozan	20	34
	Mikst sellüler	17	29
	Lenfosit fakir	0	0
	Sınıflandırılmayan	7	12
GHT	Germinom	1	1,7
	Disgerminom	0	0
	Seminom	0	0
	İmmatür teratom	1	1,7
	Matür teratom	0	0
	Endodermal sinüs tümörü (Yolk sak hücreli tümör)	6	10,3
	Embriyonel karsinom	0	0
	Koryokarsinom	0	0
	Gonadoblastom	0	0
	Mikst germ hücreli tümör	4	6,9
	Sertoli leydig hücreli tümör	0	0

Hastaların 15'i (% 25,9) RT almıştı. RT alanların 1'i (% 1,7) kranial, 8'i (% 13,8) mediasten, 6'sı (% 10,3) servikal, 4'ü (% 6,9) abdomen bölgesineydi (Şekil 18).

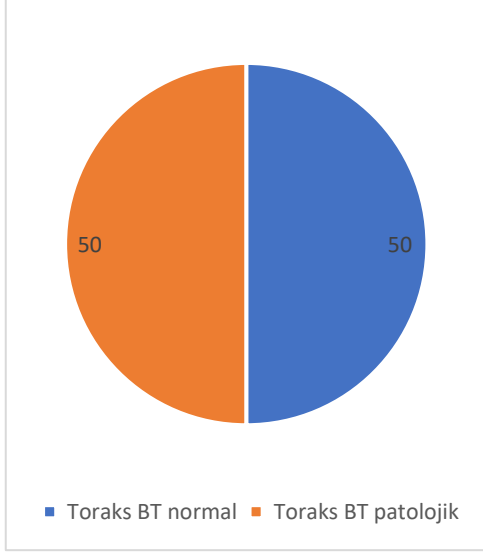


Şekil 18. SFT yapılanlarda bölgelere göre aldığı RT

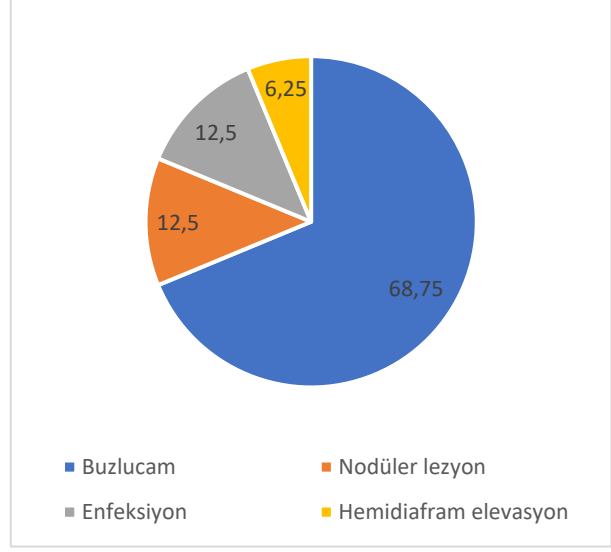
Hastaların 18'inin (% 31) cerrahi geçirme öyküsü vardı. 1'i (% 1,7) inmemiş testisten opere olmuş. 4'ü (% 6,9) ooforektomi, 2'si (% 3,4) batın içi kitle eksizyonu, 3'ü (% 5,1) orşiektomi, 3'ü (% 5,2) sakrokoksigeal kitle eksizyonu, 3'ü (% 5,2) pulmoner wedge rezeksiyonu, 1'i (% 1,7) pulmoner nodül rezeksiyonu, 1'i (% 1,7) lobektomi geçirdi.

SFT yapılan 58 hastanın başvuru semptomlarında 16'sında (% 27,6) ateş, 39'unda (% 67,2) ele gelen kitle, 12'sinde (% 20,7) karın ağrısı, 11'inde (% 19) gece terlemesi, 4'ünde (% 6,9) son 6 ayda % 10'dan fazla kilo kaybı, 7'sinde (% 12,1) öksürük, 9'unda (% 15,5) halsizlik, 2'sinde (% 3,4) karında şişlik, 1'inde (% 1,7) anormal vajinal kanama, 2'sinde (% 3,4) kusma, 2'sinde (% 3,4) testislerde şişlik, 2'sinde (% 3,4) kabızlık, 1'inde (% 1,7) kaşıntı, 1'inde (% 1,7) ekstremitte güçsüzlüğü, 1'inde (% 1,7) mediastende kitle, 1'inde (% 1,7) idrar inkontinansı, 2'sinde (% 3,4) sakrokoksigeal şişlik şikayeti vardı.

SFT yapılan 58 hastadan 32'sinin (% 55) tedavi sonrası toraks BT'si vardı. Toraks BT'lerin 16'sı (% 50) normal, 16'sı (% 50) patolojikti (Şekil 19). Hastaların toraks BT raporlarında 11'inde (% 68,25) buzluca görünümü, 2'sinde (% 12,5) enfeksiyon bulguları, 2'sinde (% 12,5) nodüler lezyon, 1'inde (% 6,25) hemidiafram elevasyonu vardı (Şekil 20).

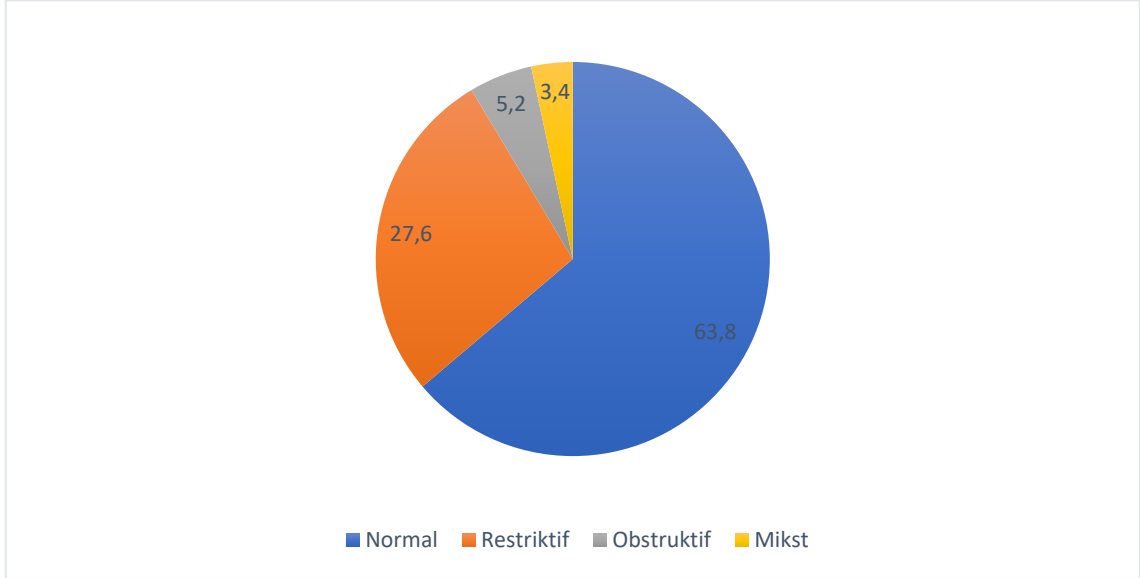


Şekil 19. SFT yapılanlarda toraks BT



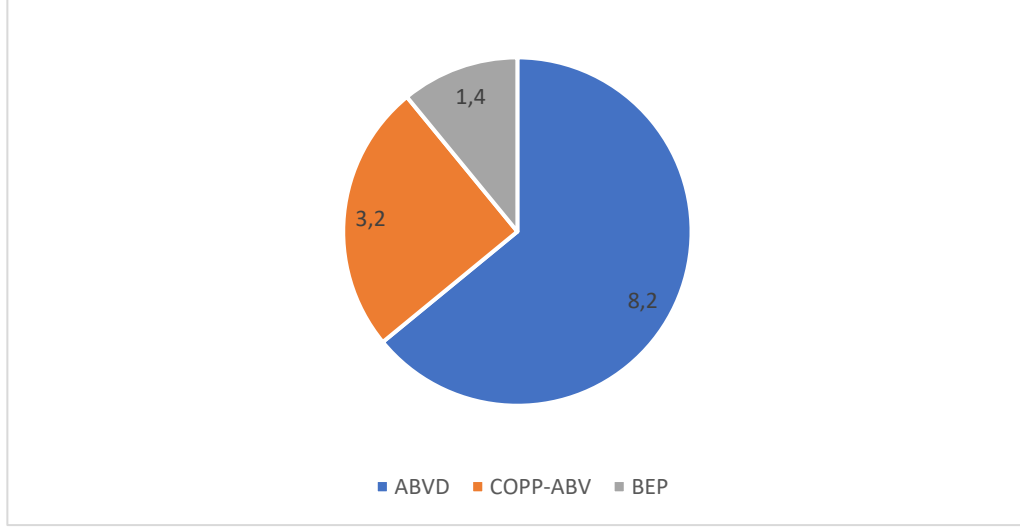
Şekil 20. SFT yapılanlarda toraks BT patolojisi

SFT'si yapılan 58 hastanın 46'sının (% 79,3) akciğer grafisi normal, 12'sinde (% 20,7) interstisyel fibröz bulguları vardı.



Şekil 21. SFT yapılan hastalarda saptanan anormallikler

SFT'si yapılan 58 hastadan 37'sinin (% 63,8) SFT'si normaldi. 3'ünde (% 5,2) obstrüktif bozukluk, 16'sında (% 27,6) restriktif bozukluk, 2'sinde (% 3,4) mikst tip bozukluk saptandı (Şekil 21).



Şekil 22. SFT yapılan hastaların aldıkları KT protokolü

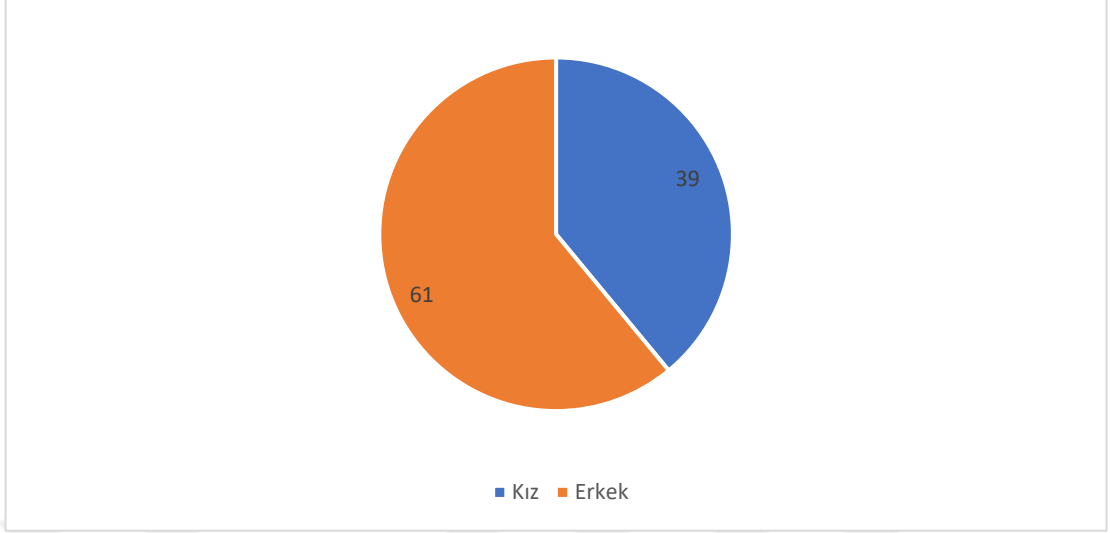
SFT yapılan 58 hastanın 45'i (% 77,6) ABVD protokolü, 1'i (% 1,7) COPP-ABV protokolü, 12'si (% 20,7) BEP protokolünü almış olup (Şekil 22) akut bleomisin toksisitesi sadece 1 (% 1,7) hastada görüldü, hastanın akciğer görüntülemesinde metastazla ve enfeksiyon tedavisine rağmen düzelmeyen açıklanamayan değişiklikler nedeniyle bleomisin tedavisi kesildi.

SFT yapılan 58 hastanın ilk tedavileri sonrası 12'sinde (% 20,7) nüks saptandı. 5'i (% 8,6) RT, 7'si (% 12,1) ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid)-topotekan, 2'si (% 3,4) gemsitabin-vinorelbin-toemozolamid-brentiksumab, 1'i (% 1,7) vinkristin-siklofosfamid-araC-topotekan-prednol, 2'si (% 3,4) VEP (vinkristin, etoposid, karboplatin), 1'i (% 1,7) vinkristin-aktinomisin-siklofosfamid, 1'i (% 1,7) ifosfamid-karboplatin-vinkristin-topotekan tedavisi aldı.

SFT yapılan 58 hastadan 3'ünün (% 5,1) önceden akciğer hastalığı geçirmiş olup, 2'sinde (% 3,4) bronşit, 1'inde (% 1,7) pnömoni öyküsü vardı.

SFT yapılan 58 hastanın 17'sinde (% 29,3) kemoterapi sonrası şikayetler gelişmişti. 4'ünde (% 6,9) adet düzensizliği, 1'inde (% 1,7) hirsütizm, 1'inde (% 1,7) karın ağrısı, 1'inde (% 1,7) hipotiroidi, 1'inde (% 1,7) romatizmal kapak hastalığı, 3'ünde (% 5,1) nefes darlığı, 1'inde (% 1,7) çarpıntı, 2'sinde (% 1,7) efor kapasitesinde azalma, 2'inde (% 1,7) hipertansiyon, 1'inde (% 1,7) kreatin yüksekliği, 1'inde (% 1,7) kilo alamama, 1'inde (% 1,7) nöropsikiyatrik bozukluk saptandı.

HL ve GHT tanılarına ayrı ayrı bakıldığında SFT yapılan 58 hastanın 46'sı (% 79) HL, 12'si (% 21) GHT tanılıydı. HL tanılıların 18'i (% 39) kız, 28'i (% 61) erkekti (Şekil 23).

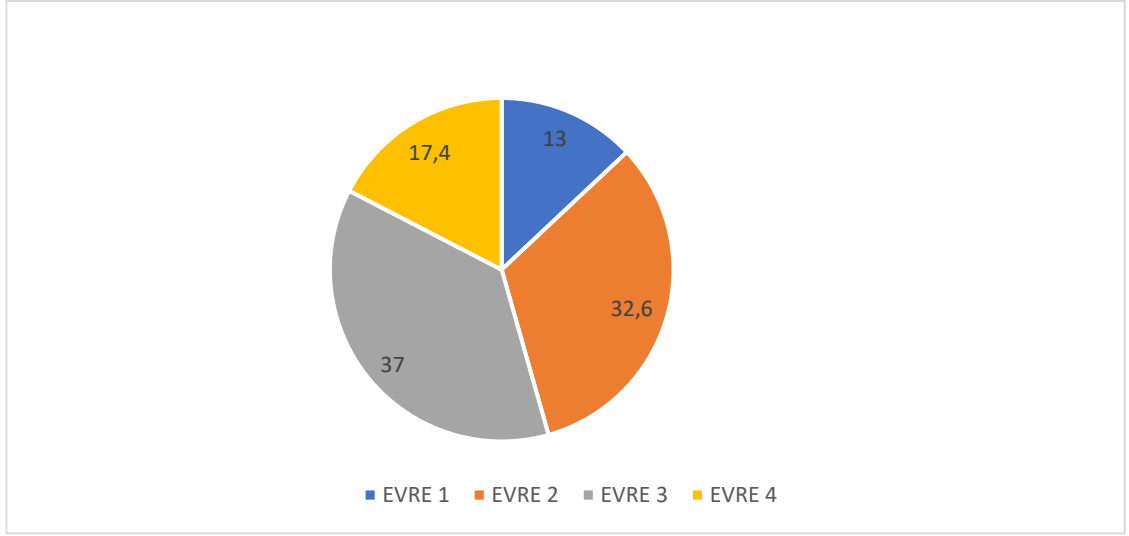


Şekil 23. SFT yapılan HL'ler de cinsiyet

SFT yapılan tüm 46 HL hastasının histopatolojik alt tiplerine bakıldığında (Tablo 10) nodüler lenfosit predominant ve klasik lenfositten fakir tanısı alan yoktu, 2 (% 4,3) hasta klasik lenfositten zengin, 20 (% 43,5) hasta klasik nodüler sklerozan, 17 (% 37) hasta mikst sellüler, 7 (% 15,2) hasta ise sınıflandırılmamıştı.

Tablo 10. SFT yapılan HL hastalarının histopatolojik tiplerine göre sınıflaması

Histopatolojik tip	n	%
Nodüler lenfosit dominant	0	0
Lenfositten zengin	2	4,3
Nodüler sklerozan	20	43,5
Mikst selüler	17	37
Lenfositten fakir	0	0
Sınıflandırılmayan	7	15,2



Şekil 24. SFT yapılan HL hastalarının evresi



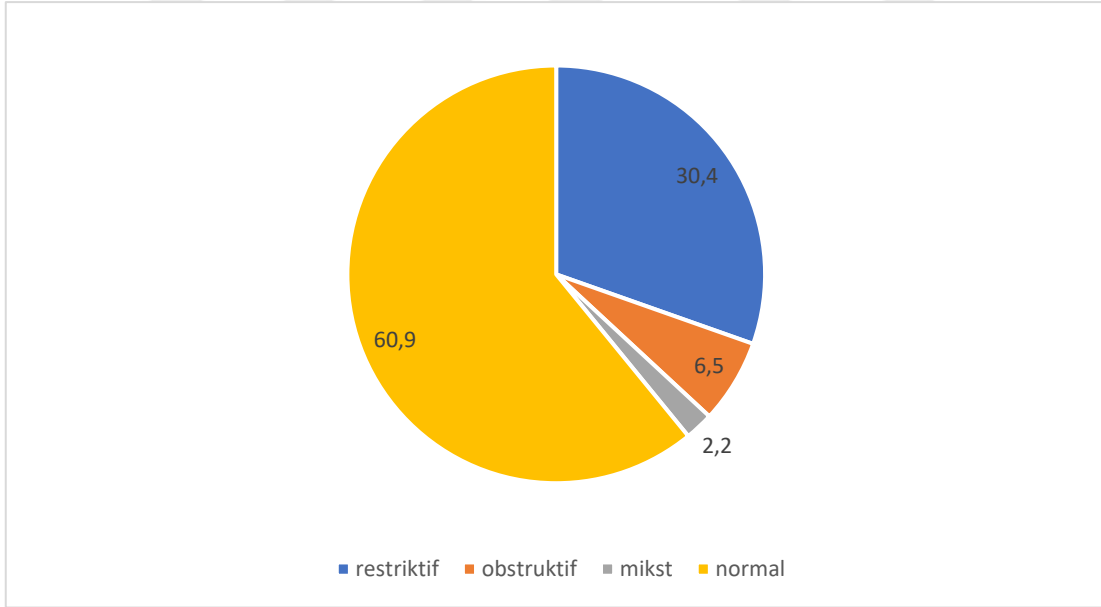
Şekil 25. SFT'si yapılan HL hastalarının sigara içiciliği

SFT yapılan HL hastalarının evrelemesine bakıldığında 6'sı (% 13) evre 1, 15'i (% 32,6) evre 2, 17'si (% 37) evre 3, 8'i (% 17,4) evre 4'tü (Şekil 24). Hastaların 17'sinde (% 37) B semptomları varken, 29'unda (% 63) A semptomları vardı. Dalak tutulumu olan hasta sayısı 12 (% 26,1) iken, bulky olan hasta sayısı 4 (% 8,7) idi. Hastaların 38'i (% 82,6) düzenli olarak takiplerine geliyordu.

Hastaların 17'sinde (% 37) akrabalık, 17'sinde (% 37) ailede malignite, 1'inde (% 2,2) sigara içiciliği (Şekil 25) vardı. 46 hastanın sadece 5'inde (% 10,9) ek hastalık vardı. Hastaların 8'inde (% 17,4) kronik solunum yolu semptomları vardı. 5'inde (%

10,9) öksürük, 4'ünde (% 8,7) balgam, 4'ünde (% 8,7) nefes darlığı, 3'ünde (% 6,5) hırıltı şikayeti vardı. 13'ü (% 28,3) RT almış olup, 8'i (% 17,4) mediastene RT almıştı. 6'sında (% 13) cerrahi geçirme öyküsü vardı. 3'ü (% 6,5) pulmoner wedge rezeksiyonu, 1'i (% 2,2) pumoner nodül rezeksiyonu, 1'i (% 2,2) lobektomi, 1'i (% 2,2) ise timektomi geçirmişti. Hastaların başvuru semptomlarına bakıldığında 16'sı (% 34,8) ateş, 38'i (% 82,6) ele gelen kitle, 6'sı (% 13) karın ağrısı, 11'i (% 23,9) gece terlemesi, 4'ü (% 8,7) son 6 ayda vücut ağırlığının % 10'dan fazlasını kaybetme, 7'si (% 15,2) öksürük, 7'si (% 15,2) halsizlik, 1'i (% 2,2) karında şişlik, 2'si (% 4,3) kusma şikayeti ile geldi.

SFT yapılan 46 HL hastasının 32'sinin (% 69,6) tedavi sonrası toraks BT'leri vardı. 11'inin (% 52,2) toraks BT'sin de buzlu cam görünümü, 2'sinde (% 10,9) nodüler lezyon, 2'sinin (% 4,3) enfeksiyon, 1'inde (% 2,2) hemidiafram elevasyonu vardı. 46 HL tanılı hastanın 28'inde (% 60,9) SFT normal, 14'ünde (% 30,4) restriktif bozukluk, 3'ünde (% 6,5) obstrüktif bozukluk, 1'inde (% 2,2) mikst tip bozukluk vardı (Şekil 26).



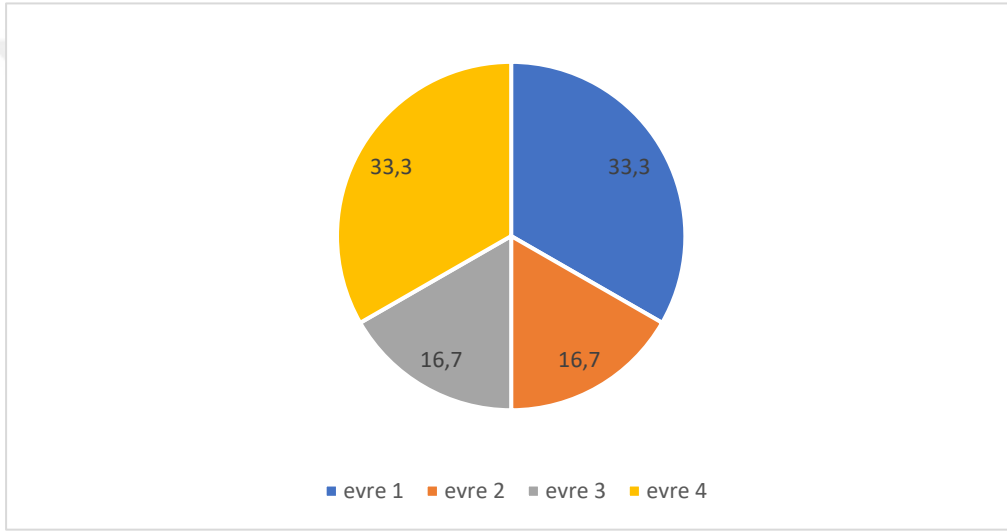
Şekil 26. SFT yapılan HL hastalarında saptanan bozukluk

Hastaların 45'i (% 97,8) ABVD protokolü, 1'i (% 2,2) COPP-ABV protokolü almıştı. Sadece 1 hastada akut bleomisin toksisitesi saptandı ve bleomisin tedavisi kesildi. Göğüse RT alan hasta sayısı 9 (% 19,6) idi. Önceden akciğer hastalığı bronşit olan hasta sayısı 2 (% 4,3) idi. 12 (% 26,1) hastanın KT sonrası şikayeti vardı.

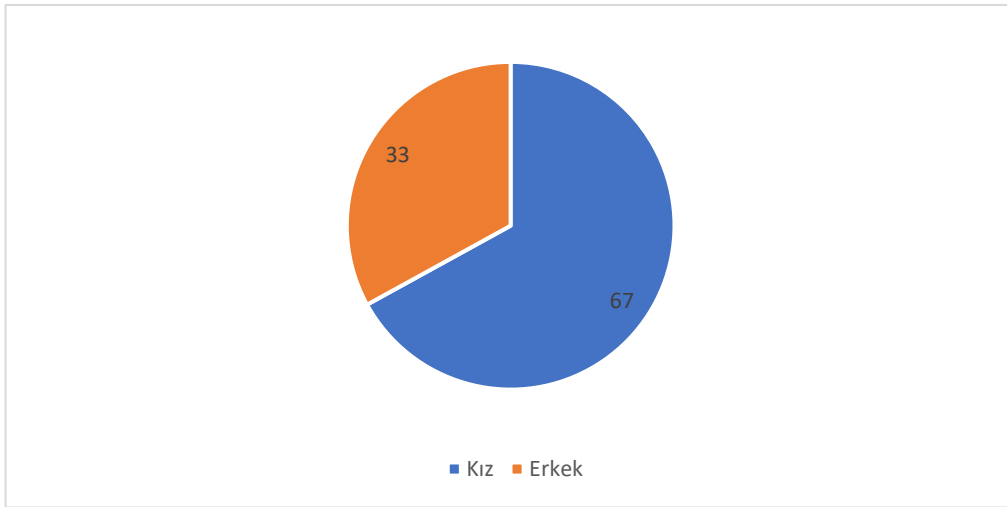
SFT yapılan tüm 12 GHT hastasının histopatolojik alt tiplerine bakıldığında 1 hasta (% 8,3) germinom, 1 hasta (% 8,3) immatür teratom, 6 hasta (% 50) yolk sak tümör, 4 hasta (% 33,4) mikst germ hücreli tümör olarak sınıflandırılmıştı (Tablo 11). Bu hastaların 8'i (% 67) kız, 4'ü (% 33) erkekti (Şekil 28).

Tablo 11. SFT yapılan GHT hastalarının histopatolojik tiplerine göre sınıflaması

Histopatolojik tip	n	%
Germinom	1	8,3
İmmatür teratom	1	8,3
Yolk sak tümör	6	50
Mikst germ hücreli tümör	4	33,4



Şekil 27. SFT yapılan GHT hastalarının evrelemesi



Şekil 28. SFT yapılan GHT hastalarının cinsiyet dağılımı

GHT hastalarının evrelerine bakıldığında 4'ü (% 33,3) evre1, 2'si (% 16,7) evre2, 2'si (% 16,7) evre 3, 4'ü (% 33,3) evre4 'tü (Şekil 27).

Hastaların 4'ünde (% 33,3) nüks vardı. 12 hastanın hepsi düzenli izlem altındaydı. 3'ünde (% 25) akrabalık vardı. Ailesinde malignite öyküsü olan 4 (% 33,3) hasta vardı.

12 hastanın sadece 1'i (% 8,3) sigara içiyordu.

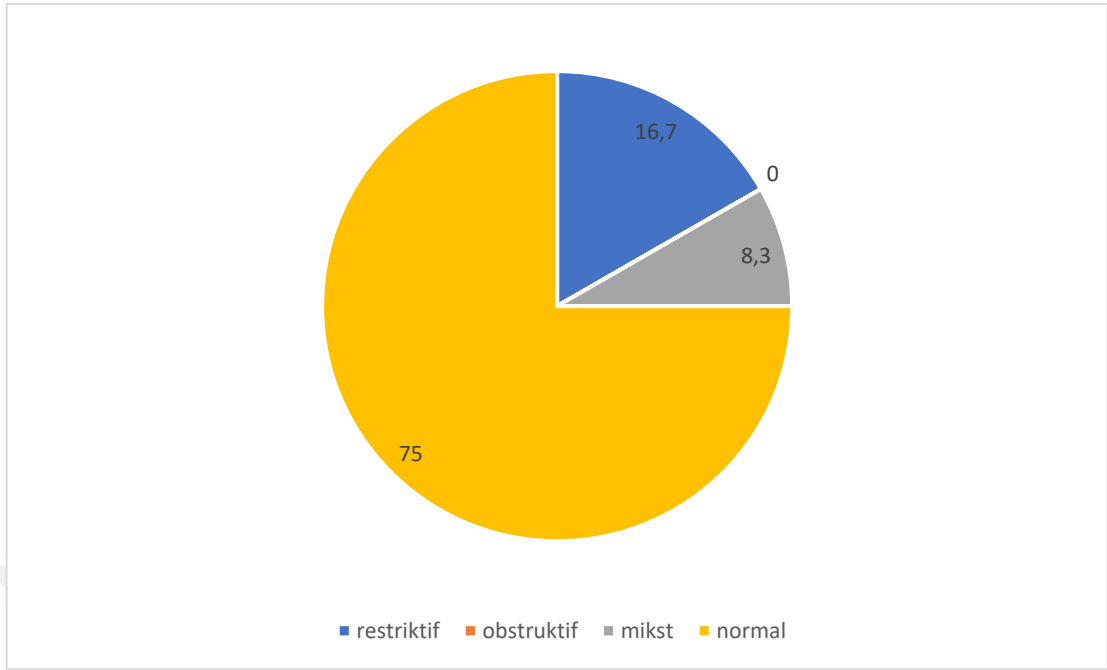
SFT yapılan GHT hastalarının sadece 1'inde (% 8,3) ek hastalık olup, renal parankimal hastalığı.

12 hastanın 6'sında (% 50) kronik solunum yolu semptomları olup, 2'sinde (% 16,7) öksürük ve nefes darlığı, 1'inde (% 8,3) balgam, 2'sinde (% 16,7) sadece nefes darlığı, 1'inde (% 8,3) hırıltı şikayeti vardı.

Hastaların sadece 2'si (% 8,3) RT almış olup, 2'si (% 8,3) de pelvik bölgeye RT almıştı. Hastaların hepsi cerrahi geçirmiş olup 4'ü (% 33,3) ooferektomi, 2'si (% 16,7) batın içi kitle eksizyonu, 3'ü (% 25) orşiektomi, 3'ü (% 25) ise sakrokoksigeal kitle eksizyonu geçirmişti. Hastaların başvuru semptomlarında 1'inde (% 8,3) ele gelen kitle, 6'sında (% 50) karın ağrısı, 2' sinde (% 16,7) halsizlik, 1' inde (% 8,3) karında şişlik, 1'inde (% 8,3) anormal vajinal kanama, 2'sinde (% 16,7) testislerde şişlik, 2' inde (%16,7) kabızlık, 1'inde (% 8,3) ekstremitede güçsüzlük, 1'in (%8,3) de idrar inkontinansı, 2'sinde (% 16,7) koksikte kitle şikayeti vardı.

Hastaların hiçbirinin tedavi sonrası toraks BT'si yoktu. 12 GHT tanılı hastanın 11'inin (% 91,7) akciğer grafisi normaldi, sadece 1'inde (% 8,3) interstisyel fibroz vardı.

Hastaların yapılan SFT'lerin de 2 (% 16,7) hastada restriktif bozukluk, 1 (% 8,3) hastada mikst tip bozukluk varken 9 (% 75) hastanın SFT'si normaldi (Şekil 29).

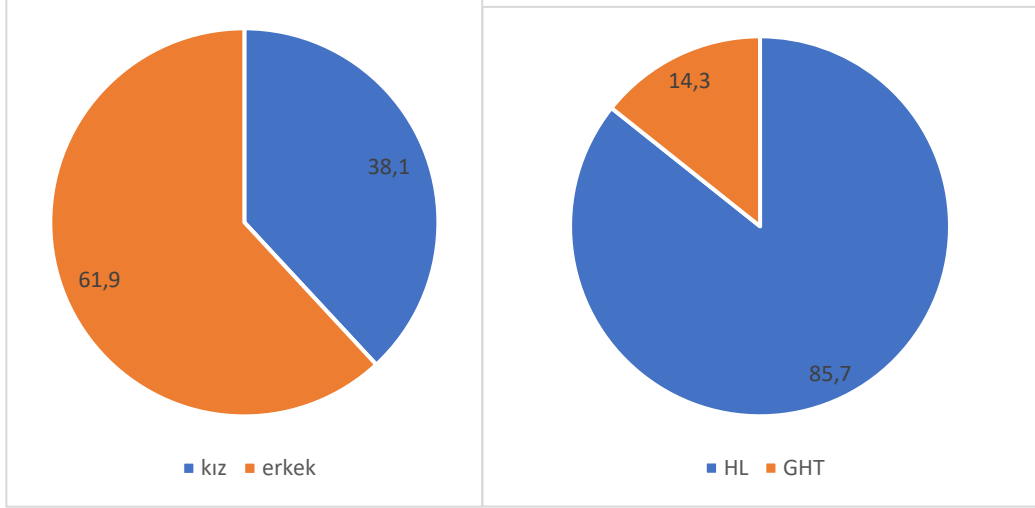


Şekil 29. SFT yapılan GHT hastalarında saptanan bozukluk

Hastaların 12'si (% 100) tedavi olarak BEP protokolü almıştı. Sadece 3 (% 25) hastada nüks vardı ve nüks tedavisi olarak İCE-topotekan almışlardı. SFT yapılan 12 GHT tanılı hastanın hiçbiri göğsüne RT almamıştı. Hastalardan sadece 1'inde (% 8,3) pnömoni geçirme öyküsü vardı. 12 hastanın 5'inde (% 41,7) kemoterapi sonrası şikayet vardı. Hastaların 1'inde (% 8,3) adet düzensizliği, 1'inde (%8,3) baş dönmesi, 1'inde (% 8,3) hipertansiyon, 1'inde (% 8,3) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, 1'inde (% 8,3) kreatin yüksekliği vardı.

Hastaların ilk tanıda 3'ünde (% 25) mediasten tutulumu, 4'ünde (% 33,4) abdomende kitle, 1'inde (% 8,3) testiste kitle, 3'ünde (% 25) overde kitle, 1'inde (% 8,3) sakrokoksigeal kitlesi vardı.

SFT yapılan 58 hastadan 21'inin (% 36,2) SFT'si bozuktu. SFT'si bozuk olan 21 hastanın 8'i (% 38,1) kız, 13'ü (% 61,9) erkek cinsiyetteydi (Şekil 30). SFT bozukluğu hastaların 18'i (% 85,7) HL, 3'ü (% 14,3) GHT tanılıydı (Şekil 31).

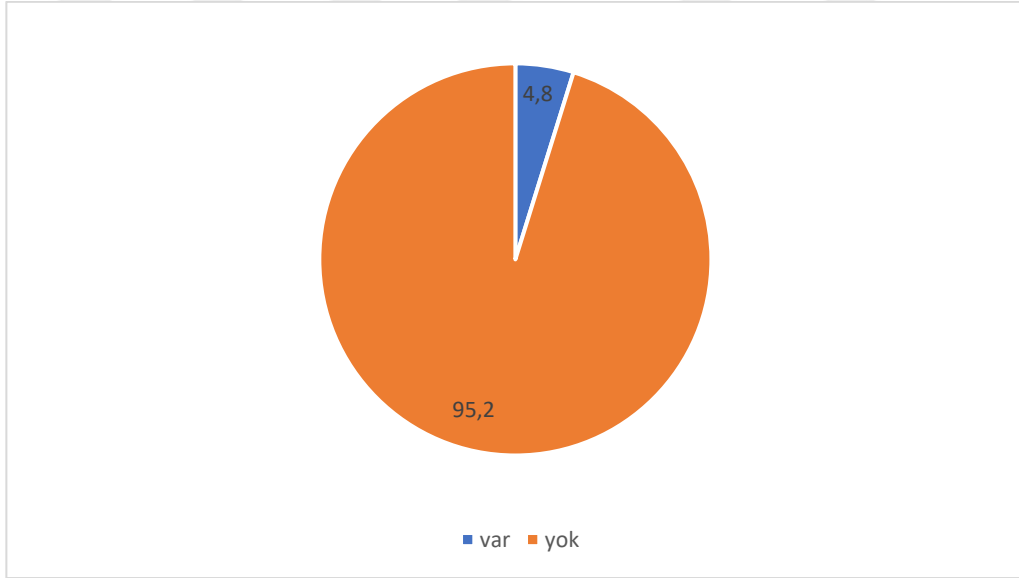


Şekil 30. SFT bozukluğu-cinsiyet

Şekil 31. SFT bozukluğu ve hastalığın tanısı

SFT bozukluğu olan hastaların 3'ün (% 14,3) de nüks vardı. 19'u (% 90,5) düzenli takiplerine gelmekteydi. 7'sinde (% 33,7) akrabalık vardı. 8'nin (% 61,9) ailesinde malignite öyküsü vardı.

SFT bozukluğu olan sadece 1 (% 4,8) hasta sigara içiyordu (Şekil 32).



Şekil 32. SFT bozukluğu olan hastalarda sigara içiciliği

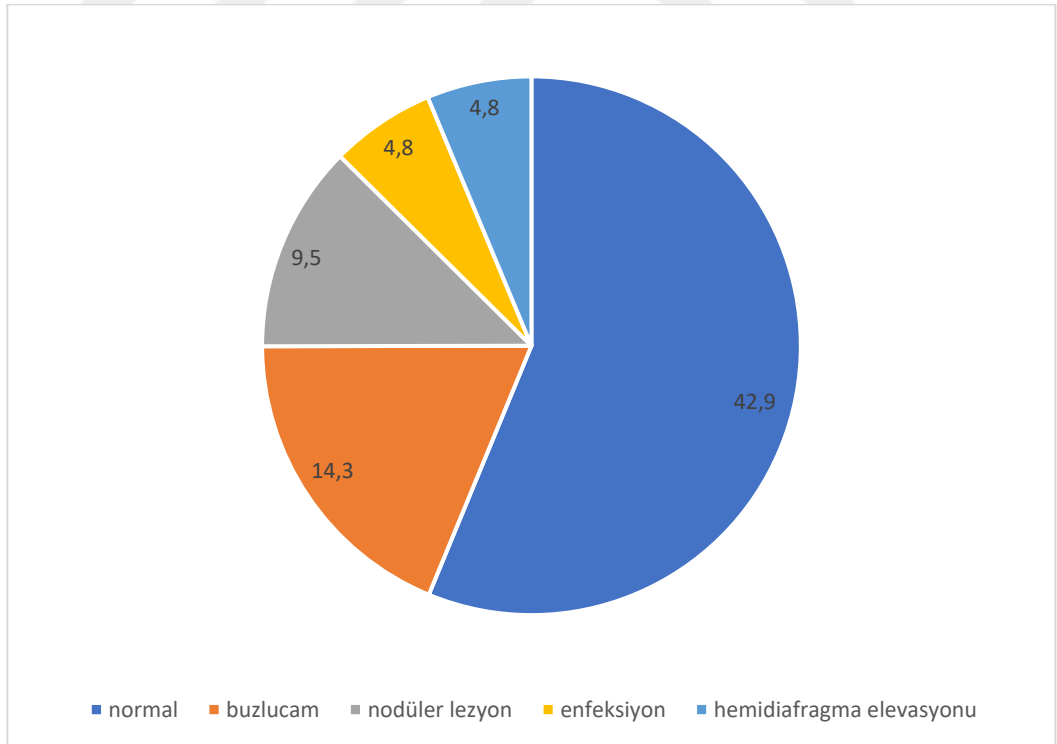
Hastalardan sadece 2'sinin (% 9,5) ek hastalığı vardı. Kronik solunum yolu semptomu olan 6 (% 28,6) hasta vardı. 4'ünün (% 19) öksürük, 3'ünün (% 14,3) balgam, 2'sinin (% 9,5) nefes darlığı, 3'ünün (% 14,3) hırıltı şikayeti vardı.

RT alan hasta sayısı 6 (% 28,6) olup, 4'ü (% 19) mediastene RT almıştı.

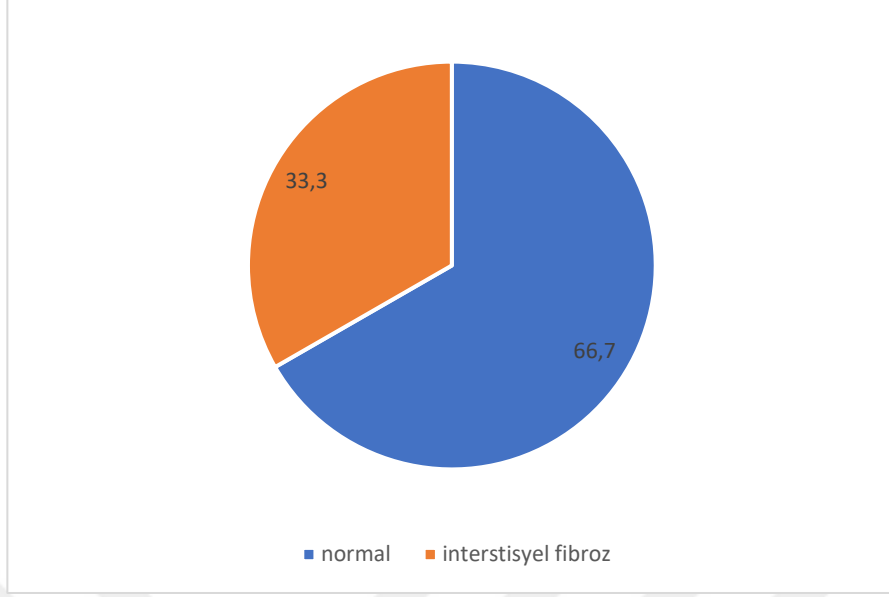
7 (% 33,3) hastanın cerrahi geçirme öyküsü vardı. 1'i (% 4,8) inmemiş testis, 1'i (% 4,8) ooforektomi, 2'si (% 9,5) sakrokoksigeal kitleden, 2'si (% 9,5) pulmoner wedge rezeksiyonu, 1'i (% 4,8) lobektomi olmuştu.

Hastaların 6'sının (% 28,6) başvuru semptomu ateş, 14'ünün (% 66,7) ele gelen kitle, 2'sinin (% 9,5) karın ağrısı, 4'ünün (% 19) gece terlemesi, 3'ünün (% 14,3) son 6 ayda vücut ağırlığının % 10'undan fazlasını kaybetmesi, 2'sinin (% 9,5) öksürük, 3'ünün (% 14,3) halsizlik, 1'inin (% 4,8) karında şişlik, 1'inin (% 4,8) anormal vajinal kanama, 1'inin (%4,8) kabızlık, 1'inin (% 4,8) koksikte kitle şikayeti vardı.

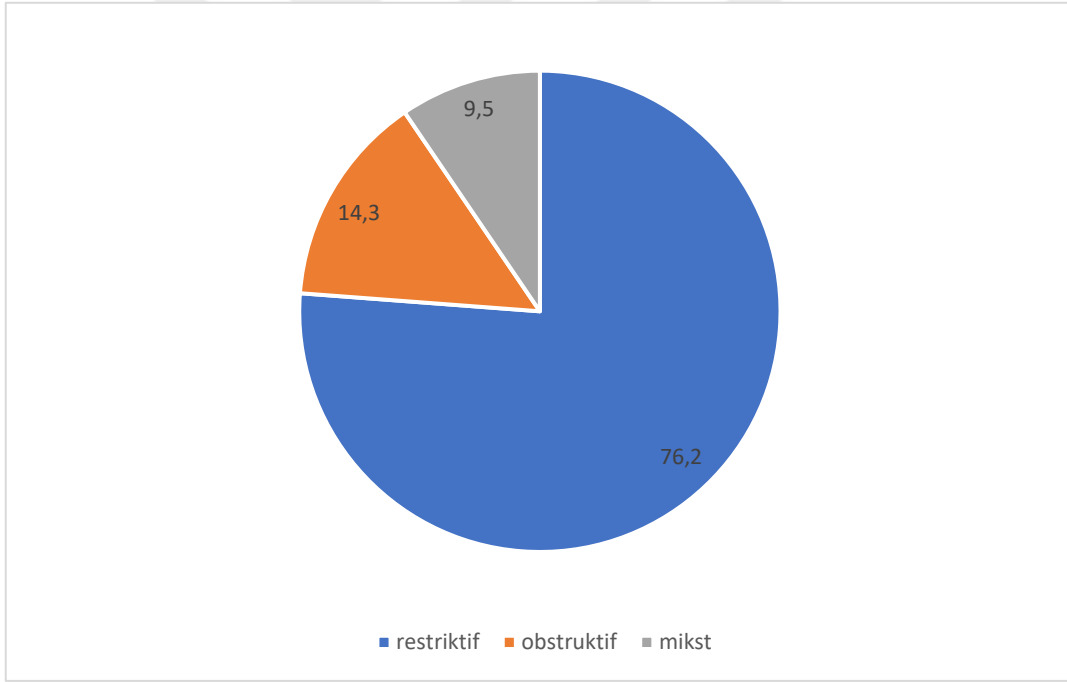
SFT'si bozuk olan 21 hastanın 14'ünün (% 66,7) toraks BT'si vardı. 9'unun (% 42,9) toraks BT'si normal, 3'ünün (% 14,3) toraks BT'sinde buzlu cam görünümü, 2'sinde (% 9,5) nodüler lezyon, 1'inde (% 4,8) enfeksiyon, 1'inde (% 4,8) ise hemidiafragma elevasyonu vardı (Şekil 33). Hastaların 14'ünün (% 66,7) akciğer grafileri normal iken, 7'sinin (% 33,3) akciğer grafisinde interstisyel fibroz bulguları vardı (Şekil 34).



Şekil 33. SFT'si bozuk hastaların toraks BT bulguları



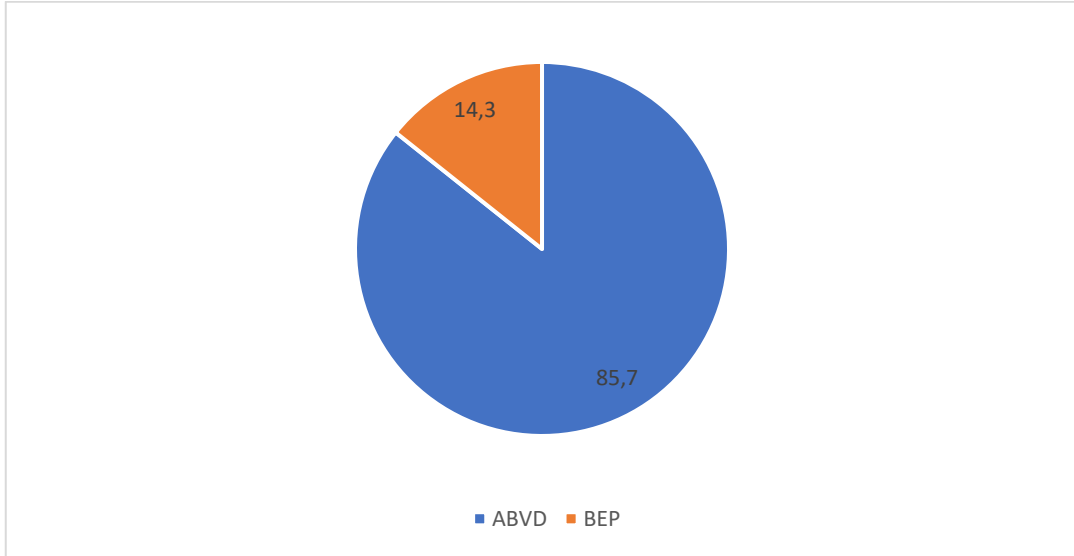
Şekil 34. SFT'si bozuk hastaların akciğer grafi bulguları



Şekil 35. SFT'si bozuk hastalarda bozukluk tipi

SFT'si bozuk olan hastalardan 3 (% 14,3)'ünde obstrüktif tip bozukluk, 16 (% 76,2)'sında reriktif tip bozukluk, 2 (% 9,5)'sinde mikst tip bozukluk vardı (Şekil 35).

SFT bozukluğu olan 21 hastadan 3 (% 14,3)'ü BEP protokolü, 18 (% 85,7)'i ABVD protokolü almıştı (Şekil 36). SFT bozukluğu olan hastalarda bleomisin toksisitesi görülmemiştir.



Şekil 36. SFT bozukluğu olan hastalarda KT protokolü

4 (% 19) hastada nüks vardı. Nüks tedavisi olarak hastaların 4'ünde (% 19) İCE-topotekan almıştı, hastalardan 1'i (% 4,8) ilave olarak RT tedavisi, diğer 2'side (% 9,5) gemitabin, vinorelbin, temozolamid, brentiksumab tedavisi almıştı.

SFT bozukluğu olan 21 hastanın 4'ü (% 19) mediastene RT almıştı. Hastalardan sadece 1'inin (% 4,8) önceden bilinen bronşit öyküsü vardı. KT sonrası şikayeti olan 5 (% 23,8) hasta vardı.

Tablo 12. Kümülatif bleomisin dozu ile SFT arasındaki ilişki

		Bleomisin kümülatif doz Ortalama±standart sapma(ss) Median(minimum-maksimum)	p
SFT	Bozuk	131,2±31,8 135(60-160)	0,702
	Normal	124,9±39 135(45-160)	

SFT bozukluğu ile bleomisin kümülatif doz arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,702$) (Tablo 12). SFT bozukluğu ve sigara arasında ilişkiye bakıldığında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,999$) (Tablo 13).

Tablo 13. SFT bozukluğu ile sigara içiciliği ilişkisi

		Sigara içiciliği				p
		Var		Yok		
		n	%	n	%	
SFT	Bozuk	1	1,7	20	34,6	>0,999
	Normal	1	1,7	36	62	

Tablo 14. SFT bozukluğu ile boy vücut ağırlığı ilişkisi

	SFT normal	SFT bozuk	p
Boy (ortalama \pm ss)	161,4 \pm 15,2	151 \pm 21,2	0,05
Vücut ağırlığı (ortalama \pm ss)	61 \pm 18,5	49,6 \pm 23	0,048

SFT'si bozuk olanlarda boy ortalaması ($p=0,05$) ve vücut ağırlığı ortalaması ($p=0,048$) daha düşük bulundu (Tablo 14).

KT tedavisi olarak ABVD alanlarla COPP-ABV alanlar arasında SFT bozukluğu açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,999$).

Hastaların aldıkları bleomisin dozu ile SFT bozukluğu ilişkisine bakıldı. Hastaların hepsi 25 mg/m² dozunun üzerinde bleomisin almıştı.

Bleomisin dozu 50 mg/m² ve altında olup da SFT'de bozukluk saptanan hasta yoktu. Bleomisin dozu 50 mg/m²'nin üzerinde olup da SFT'de bozukluk saptanan 21 (% 36,8) hasta vardı ($p=0,447$). Bu değer anlamlı bulunmadı.

Bleomisin dozu 100 mg/m² ve altında olup SFT'de bozukluk saptanan hasta sayısı 4 (% 26,7) idi. Bleomisin dozu 100 mg/m²'nin üzerinde olup SFT bozukluğu olan hasta sayısı 17(% 39,5) idi ($p=0,372$). Bu değer anlamlı bulunmadı.

Hastaların aldıkları bleomisin dozu ile SFT bozukluğu açısından anlamlı bir fark saptanamadı.

SFT bozukluğu saptanan hastaların klinik özellikleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo15. SFT bozukluğu saptanan hastaların klinik özellikleri

Hasta	Cin-siyet	Boy (cm)	Vücut ağırlığı (kg)	Tanı yaşı (yıl)	Güncel yaşı (yıl)	Tanı	Histopatolojik tipi	Evre	Sigara içici-liği	SFT bozukluğu tipi	KT	Bleo-misin kümülatif dozu/m ²	RT öyküsü	Kronik solunum yolu semp-tomu	Toraks BT	PAAG
1)M.Ç.	Erkek	136	36	4,5	10	HL	Mikst selüler	3	Yok	Restriktif	ABVD	80	Yok	Var	Buzlu cam	İnterstisyel fibroz
2)A.Ö.	Erkek	151	50	8,5	12,5	HL	Lenfositin zengin	3	Yok	Restriktif	ABVD	160	Abdomen	Yok	Normal	Normal
3)M.K.	Erkek	122	20	4,5	6,5	HL	Nodüler sklerozan	2	Yok	Restriktif	ABVD	130	Mediasten	Var	Yok	Normal
4)H.İ.C.	Erkek	124	21	7	8	HL	Sınıflandırılmayan	2	Yok	Restriktif	ABVD	120	Yok	Yok	Normal	Normal
5)K.B.	Erkek	175	98	15	22	HL	Nodüler sklerozan	2	Yok	Restriktif	ABVD	160	Yok	Yok	Hemidiaf-ram elevasyonu	Normal
6)A.K.	Erkek	169	70	9,5	14,5	HL	Sınıflandırılmayan	2	Yok	Restriktif	ABVD	120	Mediasten	Var	Normal	Normal
7)F.K.	Erkek	180	85	6	18	HL	Nodüler sklerozan	3	Yok	Restriktif	ABVD	120	Servikal	Var	Yok	Normal
8)F.A.	Kız	158	60	17	28	HL	Nodüler sklerozan	2	Var	Obstrüktif	ABVD	80	Yok	Yok	Normal	İnterstisyel fibroz
9)M.H.Y.	Erkek	145	20	3,5	13	HL	Mikst selüler	3	Yok	Obstrüktif	ABVD	120	Yok	Yok	Normal	İnterstisyel fibroz
10)A.K.	Kız	167	50	15	26	HL	Nodüler sklerozan	4	Yok	Mikst	ABVD	140	Mediasten	Yok	Enfeksi-yon	İnterstisyel fibroz
11)C.Ö.	Erkek	176	85	16	22,5	HL	Lenfositin zengin	1	Yok	Restriktif	ABVD	90	Yok	Yok	Yok	Normal
12)A.K.	Kız	167	53	16	22	HL	Sınıflandırılmayan	4	Yok	Obstrüktif	ABVD	160	Yok	Yok	Normal	Normal
13)O.Ö.	Erkek	160	61	16	24	HL	Nodüler sklerozan	2	Yok	Restriktif	ABVD	160	Yok	Yok	Nodüler lezyon	İnterstisyel fibroz
14)E.G.	Erkek	175	65	7	14,5	HL	Mikst selüler	3	Yok	Restriktif	ABVD	160	Yok	Yok	Yok	İnterstisyel fibroz
15)M.N.	Erkek	126	37	5	7	HL	Nodüler sklerozan	3	Yok	Restriktif	ABVD	160	Yok	Yok	Normal	Normal
16)K.E.	Kız	130	20	4,5	11,5	HL	Nodüler sklerozan	2	Yok	Restriktif	ABVD	160	Yok	Yok	Buzlu cam	Normal
17)N.C.U.	Kız	157	55	14	16,5	HL	Mikst selüler	2	Yok	Restriktif	ABVD	160	Mediasten	Yok	Normal	İnterstisyel fibroz
18)M.K.	Erkek	110	30	7	8,5	HL	Mikst selüler	4	Yok	Restriktif	ABVD	160	Yok	Var	Normal	Normal
19)S.M.	Kız	165	51	14	23,5	GHT	Yolk sak tümör	1	Yok	Restriktif	BEP	60	Yok	Yok	Yok	Normal
20)A.Y.	Kız	151	52	2,5	12,5	GHT	Yolk sak tümör	1	Yok	Restriktif	BEP	120	Yok	Yok	Yok	Normal
21)E.K.	Kız	126	24	1,5	7	GHT	Mikst germ hücreli tümör	1	Yok	Mikst	BEP	135	Yok	Var	Yok	Normal

5. TARTIŞMA

HL'nin insidansı adeloan ve erkek cinsiyette daha fazla görülürken^{3,4} çalışmamızda SFT'si bozuk olup HL tanılı hastalarımızın 2/3'ü 15 yaşının altındaydı ve bu hastaların da kız erkek cinsiyet oranları eşitti.

HL histopatolojik alt tiplerine göre bakıldığında görülme sıklığı açısından ilk sırayı klasik HL'nin NSHL alt tipi almakta olup⁸ çalışmamızda da HL tanılı olan, bleomisin tedavisi almış olan ve en az 6 ay remisyonda olup aynı zaman da SFT bozukluğu saptanan hastalarda en sık görülen histopatolojik alt tip NSHL'dir.

HL etyolojisinde düşük sosyoekonomik koşullar, immün yetmezlik, ailede malignite öyküsü yer almaktayken^{1,14,15}, çalışmamızda hastalarımızın neredeyse yarısı Suriye'li olup yaşam koşulları ve öz bakımları düşük seviyedeydi.

Hastalarımızın sadece 1 tanesinde immün yetmezlik tanısı vardı ancak hastamıza ulaşılammıştı. SFT'sinde bozukluk saptanan 21 hastamızın 18'i HL tanılı olup bu hastaların 7'sinde (% 33) ailede malignite öyküsü vardı.

Yapılan çalışmalarda HL hastalarının % 80-85'inin evresi I-III iken kalanı evre IV'tü ve hastaların başvuru şikayetlerinde lenfadenopati, sistemik şikayetler ve mediastende kitle vardı²⁴. Bizim çalışmamızda SFT bozukluğu saptanan hastaların % 14'ü evre IV iken kalanı evre I-III'tü. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun ilk başvuru semptomu ele gelen kitle iken, bunu seyreden şikayetler karın ağrısı ve ateşti.

HL tedavisinde ABVD, COPP gibi protokoller kullanılmakta olup⁴¹, çalışmamızda SFT bozukluğu saptanan tüm HL hastalarının aldığı KT protokolü ABVD idi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Departmanımızda HL hastalarında COPP tedavisi uygulanmamaktadır.

GHT çocukluk çağında nadir görülmekte olup, 15 yaş altında % 2 oranında görülmekte ve 0-4 yaş ile adeloan dönemlerde pik yapmakta olup^{45,46} çalışmamızda SFT'si bozuk olan 3 hasta GHT tanısı almış olup hastalarımızdan 1'i adeloan dönemde iken diğer 2'si 4 yaş altındaydı.

GHT'lerin bir kısmında kromozomal bozukluklar görülmekte olup⁴⁷ kız cinsiyette olan adeloan dönemde olan bir hastamızın başvuru şikayeti amenore olup GHT histopatolojik alt tipi olarak gonadoblastom ve endodermal sinüs tümörü ile uyumlu gelmişti, hastamıza yapılan kromozomal analiz sonucunda Swyer Sendromu ile

uyumlu gelmişti. Bu vakamız literatürde geçen gonadal disgenezisi olan hastalarda GHT görülme sıklığının artırdığını destekler nitelikteydi. Özellikle ergenlik döneminde sekonder seks karakterlerinin gelişiminde gerilik olan hastalarda olası GHT'ye sebep olabileceğinden kromozomal bozukluklar da akılda tutulmalıdır.

Teratomlar GHT'nin en sık görülen histopatolojik tipi olup⁵⁷ bizim çalışmamızda da 59 GHT tanılı hastanın yarısından fazlasının alt tipi teratomdu. En az 6 ay remisyonda olan, bleomisin tedavisi almış olan, SFT yapılan ve SFT'de bozukluk saptanan GHT hastalarının tanıları ise YST ve mikst germ hücreli tümördü.

AFP, GHT'de tanıyı destekleyici bir belirteçtir^{71,72}, ayrıca GHT tedavisinde cerrahi ve kemoterapi protokolü birlikte kullanılmakta⁷⁹ olup çalışmamızda yer alan en az 6 ay remisyonda olan, bleomisin tedavisi almış olan, SFT yapılan ve SFT'de bozukluk saptanan 3 GHT hastasının hepsinde yaşlarına göre yüksek değerde saptanmış, 3'ünde cerrahi uygulanmış ve BEP protokolü verilmiştir.

RT'ye bağlı olarak da pulmoner komplikasyonlar bilinmekte olup⁹¹ akciğer fibröz gelişimine bağlı olarak kronik öksürük, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilir. Bu durumda hem RT almış hem de bleomisin içeren KT protokolü almış olan hastalarda görülen akciğer toksisitesinin, şikayetlerin ve SFT bozukluğunun RT'ye mi yoksa bleomisine mi bağlı olduğunu söylemek kesin değildir. Çalışmamızda en az 6 ay remisyonda olan, bleomisin tedavisi almış, SFT'sinde bozukluk saptanan ve mediastene RT alan hasta sayısı 4'tü. Hastalarımızın 2'sinde akciğer toksisitesi düşündürülen klinik, radyolojik görüntülerde patoloji ve SFT bozukluğu varken diğer 2'sinde sadece SFT bozukluğu olup, görüntüleme yönteminde ve klinikte patoloji saptanmamıştı. Ancak SFT bozukluğu pulmoner fonksiyonlarda azalmayı göstermede bize yol gösterebilir.

Bleomisin akciğere toksisitesi bilinen, HL ve GHT tedavisinde KT protokolünün bir parçası olarak kullanılmakta olan bir antibiyotik ajandır¹⁰². Bleomisin birikimine bağlı olarak hücre hasarı gelişmesi sonucunda akciğer fibrozisi gelişmekte olup tedavi sonrası 1 ile 6 ay arasında etkileri görülmektedir¹⁰⁶. Özellikle akciğerde interstisyel fibrozis gelişmesine neden olmaktadır¹⁰⁷.

Literatürde bir vaka raporunda bleomisine bağlı olarak yaygın pnömotoraks ve pnömomediastinum görülmüştür¹⁴⁰. Hastalarımız da pnömotoraks ve pnömomediastinum görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda da bleomisin tedavisi almış olan ve en az 6 ay remisyonda olan ve SFT yapılan 58 hastanın 32'sinin sistemde toraks BT'si vardı ve bunların yarısı interstisyel fibröz ile ilişkili iken kalan yarısı normaldi.

SFT bozukluğu saptanan hastaların Toraks BT ve PAAC grafilerine bakıldığında interstisyel fibrozisi gösteren bulgulardan en sık görüleni buzlu cam görünümüydü. Toraks BT raporunda radyologlar tarafından buzlu cam ve fibrozis olarak değerlendirilen hastalarda interstisyel fibröz varlığı kabul edildi.

Çalışmamızın kısıtlı yönlerinden biri ise interstisyel fibrozis tanısında toraks BT, PAAC grafisine göre daha değerli olup SFT'si bozuk olan bütün hastalarımızın sistemde toraks BT'si bulunmamaktaydı. GHT tanısı almış olan hastalarımızın hiçbirinin sistemde torak BT'si yoktu. Öte yandan primer onkolojik hastalığa sahip ve çoklu KT protokolü, RT protokolü alan hastalarımıza toraks BT çektirmek radyasyon yükü yaratacağı için hastalarımıza radyasyon yükü BT'ye oranla oldukça düşük olan PAAC grafisi çekilmiştir. Bir diğer yandan PAAC grafisinde interstisyel fibröz değerlendirilmesi zor olup, PAAC grafisindeki değişiklikler değerlendiren hekime göre değişiklik gösterebilmektedir.

Çalışmamızda PAAC grafisinin normal mi yoksa patolojik-interstisyel fibrozis mi olduğuna göre bir sınıflama yapılmıştır. İnterstisyel fibrozis olarak kabul edilen hastaların PAAC grafisinde dağınık infiltratif alanlar ve yaygın opasiteler vardı.

Erişkinlerde yapılan bir çalışmada 400 ünite/m² üzerinde bleomisin alan % 10 hastada akciğerde fibrozis görülmüş^{109,110,111} iken bizim çalışmamızda SFT bozukluğu olan hastalarımızda alınan en yüksek bleomisin dozu 160 ünite/m² idi. Bazı hastalarımız 80 ünite/m² dozunda bleomisin almış olmasına rağmen PAAC grafisinde akciğer fibröz bulguları saptanmıştı. Bazı hastalarımızda ise 80 ünite/m²'den daha yüksek doz almış olmasına rağmen toraks BT ve PAAC grafisinde etkilenme olmadığı görülmüştür. Hastalarımız 400 ünite/m² kadar yüksek doz bleomisin almadığı için akciğer fibrozisi ile bleomisin kümülatif dozu arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olabilir.

Hastaların kliniği ile görüntülemeleri birlikte değerlendirildiğinde kronik solunum yolu semptomu olan hastaların bir kısmında görüntüleme tetkikinde patoloji saptanmıştır. Yine görüntüleme yönteminde patoloji saptanan her hastada kronik solunum yoluna ilişkin semptom yoktu.

Yapılan çalışmalarda HL tedavisinde kullanılan KT protokollerine bakıldığında akciğer toksisitesi ile ilişkisi bilinen bleomisin tedavisine başlamadan önce hastaların SFT yapılarak en az % 60'lık bir FEV1/FVC oranı beklenmiş, SFT'ye uyumsuz ya da 5 yaş altında olup SFT yapılamayan çocuklar için ise dispne, egzersiz intoleransı öyküsü, oda havasında satürasyonun \geq % 92 olması hedef kriterler olarak belirlenmiştir^{42,43}.

Çalışmamızda en az 6 ay remisyonda olan, düzenli takiplerine gelen ve kontrol muayenesini ve SFT yapılmasını kabul eden hastalarımıza yaptığımız SFT'lerden önce hastalarımızın hiçbirinin sistemde KT öncesi SFT'si bulunmamaktaydı. Bu çalışmamızın eksik yönü gibi görünmekte olup, diğer yandan HL tanısı alan hastaların başvuru şikayetleri düşünülecek olursa mevcut şikayetler (nefes darlığı, ateş, ele gelen kitle, nefes darlığı vb.) anında yapılan SFT'nin ne kadar güvenilir olacağı da diğer bir çelişkidir. GHT tanılı hastaların çoğunluğu da ilk tanı anında 4 yaşının altında olduğundan yine ilk muayenede SFT yapılması beklenmemektedir.

SFT, solunum sistemi hastalıklarında akciğerin fonksiyonunu belirlemek, hastalık tanısı ve tedavi yanıtı değerlendirilmesi, fonksiyon bozukluğu gelişmişse hangi tipte olduğunu saptamak ve KT, RT sonrası akciğer hasarını tespit etmek için kullanılan bir yöntem olup¹²⁶, SFT bozukluğu olması ile SFT parametrelerinde tek tek bozukluk olması farklı kavramlardır. SFT değerlendirilirken bu parametrelerle ve bunların birbirini etkilemesi göz önüne alınarak yorumlanarak değerlendirilmektedir. SFT parametrelerinde saptanan bozukluklar gelişebilecek akciğer patolojisi hakkında fikir vermektedir.

SFT 5 yaşın üzerinde uyum gösterebilecek çocuklara yapılmakta olup yaş sınırı çalışmamıza katılan hasta sayısını azaltmıştır.

Çalışmamızda yapılan SFT'ler yorumlanırken normal, obstrüktif bozukluk, restriktif bozukluk ve mikst tip bozukluk olarak 4 tipte kategorize edilmiştir. SFT yapılan 58 hastanın % 36'sının SFT'sinde bozukluk saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada^{141,142} SFT bozukluğunun % 18 oranında restriktif tipte olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ise SFT yapılan hastaların % 27,6'sında restriktif bozukluk bulunmuştur. Aynı çalışmada obstrüktif bozukluk bildirilmemiş olup^{141,142} çalışmamızda % 5,2 oranında obstrüktif bozukluk, % 3,4'ünde ise mikst tip bozukluk saptanmıştır.

Restriktif, obstrüktif, mikst tip bozukluk incelendiğinde RT alıp almama, bleomisin kümülatif dozu, sigara içiciliği, kronik solunum yolu semptomları hakkında

anlamalı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmamızdaki hasta sayısı azlığı olabilir.

Çalışmamızda mediastene RT alan SFT bozukluğu olan en az 6 ay remisyonda ve bleomisin tedavisi almış hastalarımızda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₂₅₋₇₅ değerlerinde anlamlı olarak düşüklük bulundu. Çalışmamızın kısıtlılığı SFT’de DLCO’nun değerlendirilememesi idi. Çünkü DLCO düşüklüğü ileride gelişebilecek SFT bozukluğunun en hassas ve ilk bulgusu olarak değerlendirilmektedir.

SFT bozukluğu saptanan sadece 1 hastamız sigara içiyordu. Bunun nedeni hastalarımızın yaklaşık yarısının 18 yaşın altında ve ailesinin gözetiminde olması, sekonder malignite riskinin bilincinde olmaları olabilir. Türkiye’de 15 yaş üzeri kişilerde sigara içme oranı % 43,6’dır¹⁴².

Thakkar DN ve arkadaşlarının GHT tanılı Güney Hindistan’lı hastalarda bleomisin kaynaklı pulmoner toksisitenin sıklığı ve risk faktörlerini araştırdığı çalışmada bleomisin kaynaklı pulmoner toksisite tedavisi sırasında ve sonrasında radyolojik özelliklerin veya klinik semptomların varlığı olarak tanımlamışlardır. Hastaların % 27’sinde bleomisin kaynaklı pulmoner toksisite saptanmış. Kümülatif bleomisin dozu ise ≥ 240 mg olduğunda pulmoner toksisite riskinin arttığını saptamışlardır¹⁴³. Çalışmamızda ise GHT tanılı olup BEP protokolü almış, en az 6 ay remisyonda olan ve SFT yapılan 12 hastamız vardı. 12 hastaya da SFT yapıldı ve SFT’inde bozukluk saptanan 3 hasta (% 25) bulundu. Thakkar DN ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bleomisin kaynaklı pulmoner hasar oranı % 27 idi ve kullandıkları yöntemlerde SFT yoktu. Çalışmamızda GHT tanılı SFT’inde bozukluk saptanan 3 hastadan 1’inin solunum yolu semptomu vardı, PAAC grafisinde patoloji saptanmamıştı ve hastalar 60, 120, 135 ünite/m² kümülatif dozda bleomisin almışlardı. Solunum yolu semptomu olan 1 hastamız, 3 hasta içinde en yüksek bleomisin kümülatif dozunu almıştı. GHT hastalarında bleomisin kaynaklı pulmoner toksisitenin bleomisin kümülatif dozu ile ilişkisini belirlemek açısından hasta sayımızın az olması çalışmamızdaki bir kısıtlılıktır. Çalışmamızdaki GHT tanılı bleomisin almış ve en az 6 ay remisyonda olan hastalarımızda klinik ve radyolojik değişiklikler yokken SFT’lerinde bozukluk saptanması ileriki dönemde bleomisin kaynaklı pulmoner hasarın öncüsü olabilir.

Bleomisin tedavisi almış olan, en az 6 ay remisyonda olup, SFT yapılan hastalardan 2'si sigara içiyordu. İstatistiksel olarak bleomisin sigara arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bunun nedeni sigara içen sayısının az olması ve hastalarımız genç olduğu için sigara etkilerinin görülmesi için yeterli süre geçmemiş olması olabilir. SFT bozukluğu olan 21 hastadan sadece 1'i sigara içiyor olup, SFT'sindeki bozukluk obstrüktif tipteydi, PAAC grafisinde patolojik görünüm vardı.

Thomas TS. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada¹⁴⁴ HL'li hastaların tedavilerini tamamlayıp remisyona girdikten yıllar sonra bleomisin pulmoner toksisitesi riskini değerlendirmişlerdi. Çalışmada Amerika Birleşik Devletleri gazilerinden oluşan hasta kohortu retrospektif olarak değerlendirildi. Bleomisin pulmoner toksisitesini başka etyoloji olmadan PAAC grafisinde pulmoner infiltratlar ve SpO₂<% 92 veya bleomisin pulmoner toksisitesinin klinisyen tarafından belirlenmesi olarak kabul edildi. Toplamda 739 HL tanılı hasta bleomisin tedavisi almıştı ve 60-65-70 yaş olarak hastalar sınıflandırıldığında >60 yaş ile klinik olarak anlamlı oranda bleomisin kaynaklı pulmoner toksisite ilişkisi saptandı. Bu da bize HL tanısı almış olan hastalarımızın ileriki yaşlarında bleomisin kaynaklı toksisite riski açısından takibin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Jóna Á ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁴⁵ HL tanılı, ABVD protokolü ve/veya RT almış 137 hastanın solunum fonksiyon testi, St. George Solunum Anketi, göğüs röntgeni, dinamik akciğer sintigrafisi ve spirometrisi incelenmiş. Göğüse alınan RT'nin pulmoner fonksiyonu önemli ölçüde kötüleştirmediğini ancak ABVD siklus sayısının artması ve ABVD'ye ek olarak RT tedavisinin solunum anket skoru ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptanmış. Göğüse RT almadan ABVD alan hastalarda ise sintigrafi sonuçlarıyla bleomisin dozu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise hastaların mevcut toraks BT'lerine, kontrol muayenelerinde çekilen PAAC grafiplerine ve SFT'lerine ve anamnezdeki solunum yolu semptomlarının varlığına göre bleomisin kaynaklı pulmoner toksisite belirlenmişti. Hastaların solunum yolu semptomlarını standardize etmek ve puanlamak için anket yapmak daha iyi olabilirdi. Hastaların solunum yolu semptomlarının sorgulandığı bir ankete dürüstçe günlük yaşantısının ne derece etkilendiğini belirtmesi semptomları belirlemede kolaylık sağlayabilirdi. Yine hastalara sintigrafi çekilmiş olması belki bleomisin kaynaklı pulmoner toksisiteyi belirlemede daha duyarlı olabilirdi ancak

çalışmamız çocuk hastalar üzerinde olduğu için çocuk hastalarımızın büyüme ve gelişmeleri üzerine radyasyonun dezavantajı düşünüldüğünde hastalarımızın sağlık açısından çıkarına öncelik verilmiştir.

Record E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada¹⁴⁶ amaçları, çocukluk çağında kanserden kurtulan, pulmoner ilişkili morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altında olan hastaların, bleomisin, busulfan, karmustin, lomustin, mediastene RT, kemik iliği nakli veya pulmoner cerrahi ile tedaviden sonra solunum fonksiyon anormalliklerinin prevalansını belirlemektir. Bu kriterlerden en az birine sahip ≥ 5 yaş üzeri çocuklar dahil edilmiş, 143 hastanın SFT'si yapılmış, % 65'inde SFT bozukluğu saptanmış olup en sık hiperenflasyon, 2.sıklık da obstrüktif bozukluk, 3.sıra da ise restriktif bozukluk saptanmış. SFT anormalliği olmaksızın hayatta kalanların % 80'inden fazlası asemptomatik bulunmuş. Sonuç olarak vurguladıkları nokta ise klinik semptomları olmayan hastaların çalışmaya katılanların 2/3'ünü oluşturduğunu ve SFT bozukluğu olduğuydu. Bizim çalışmamızda ise bleomisin tedavisi alan, en az 6 ay remisyonda olan ve SFT' si bozuk saptanan ancak asemptomatik olan hasta oranı % 71 idi. Her iki oranın birbirine oldukça yakın olması bizim çalışmamızla bu çalışmanın ortak noktasıydı. Diğer yandan bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı en sık rastlanan SFT bozukluğu tipi idi. Çalışmamızda restriktif bozukluk en sık rastlanan bozukluktu.

Lauritsen J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma¹⁴⁷ GHT hastalarda BEP tedavisi sonrası pulmoner toksisite risk faktörlerini ortaya çıkarmak için BEP tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında akciğer fonksiyonlarını takip eden bir kohort olup, Danimarka'da 565 hasta ile yapılmıştır. Hastalar BEP tedavisinden önce, BEP tedavisi sırasında ve sonrasında bir SFT ile değerlendirilmişti. BEP tedavisi sırasında bir hasta bleomisin kaynaklı pnömoniden, 15 hasta progressif hastalık veya toksisite nedeniyle ölmüştü. SFT'de özellikle bakılan parametre DLCO (karbon monoksitdiffüzyon kapasitesi)'ydu. DLCO'da tedavi öncesi değere kıyasla \geq % 25 düşme durumunda bleomisin tedavisi kesildi. Tedavi sonrası DLCO, tedavi öncesindeki değerine göre önemli ölçüde düşük bulundu. FEV₁ ise değişmeden kaldı ancak takip sırasında tedavi öncesi seviyenin de oldukça üzerine çıktığı görüldü. Bu çalışmada, primer mediastinal tutulumun olması, pulmoner metastazların olması ve sigara içmenin SFT sonuçlarını önemli ölçüde etkilediği görüldü. Abdullah M. ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir

çalışmada¹⁴⁸ ise ABVD protokolü alan 179 HL tanılı hasta belirlenmiş olup bu hastaların 93'üne hem KT öncesi hem de KT sonrası SFT yapılmıştı. Tedavi öncesi ve sonrasında yapılan SFT'lerde DLCO düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Çıkarım olarak ABVD kemoterapisinden sonra akciğer kapasitesinde hafif ile orta dereceli disfonksiyon saptanmış ve artan yaş, artan bleomisin kümülatif dozu ile DLCO daha da düşük bulunmuştu. Bizim çalışmamızda ise hastalarımıza yapılan SFT'lerde bakılan parametreler FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, MEF₂₅₋₇₅ ve PEF'ti. DLCO'ya bakılmamıştı, çalışmamızın kısıtlılığı gibi görünse de DLCO restriktif bozukluğun bir göstergesi olup, SFT'si bozuk olan hastalarımızın çoğunluğunda da restriktif tip bozukluk vardı.

Conte P. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁴⁹ ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığının, inflamasyona ve interstisyel fibroza neden olan ilaçların kullanımı sonucunda ortaya çıktığı belirtilmiştir. Antineoplastik ilaçlar ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığının primer nedeni olup bu vakaların % 23-51'ini oluşturmaktadır. Bleomisin de bu ilaçlardan biridir. Bu çalışmada ilaca bağlı interstisyel akciğer hastalığı teşhis sürecinde hastaların anamnezi, fizik muayenesi, solunum hızı, SpO₂ düzeyleri, SFT'deki DLCO seviyesi, akciğer grafileri, toraks BT'lerine bakılmıştır. Bu hastalığın klinik ve radyolojik belirtileri genellikle pnömonilere benzerlik gösterdiği için serolojik testler ayırıcı tanıda kullanılmıştır. İlaça bağlı interstisyel akciğer hastalığı durumunda antineoplastik ajan kesilip, prednol tedavisi başlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise sadece 1 hastamızda akut bleomisin toksisitesine bağlı olarak interstisyel akciğer hastalığı gelişmişti. Bleomisin tedavisi kesilip prednol başlanmıştı. Çalışmamızın bu çalışmayla benzer özelliği idi. Hastamız en az 6 ay süreyle remisyon altındaydı ve SFT'si yapıp, akciğer grafisi çekilmişti. Remisyonda olan hastamızın SFT'si ve akciğer grafisi normal gelmişti ve hastanın kronik solunum yolu semptomu yoktu. SFT'sinin normal olması ise çalışmamızın bu çalışma ile uyuşmayan yönüydü.

Dei-Adomakoh YA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁵⁰ HL'li Gana'lı genç bir erkek hastada bleomisin kaynaklı pnömoniden bahsetmişlerdi. Bu hasta servikal ve supraklavikular ele gelen kitle ile başvurmuş, evre 2A tanısı almış, 6 kür COPP ve RT tedavisi almıştı ve hasta 10 yıl remisyonda iken, B semptomları, anemi, LDH yüksekliği, sarılık, her iki ayakta gode bırakan ödem, hepatosplenomegali ve çoklu retroperitoneal lenf düğümleri ile başvurdu. Nüks gelişen hastanın çekilen akciğer

grafisi normaldi. Tedavi olarak ABVD protokolü başlandı. ABVD'nin 10. küründen hemen sonra hastada akut bir şekilde başlayan kuru öksürük şikayeti vardı. Hastanın vital bulgularında takipne, taşikardi, SpO₂'si 70'ler de olup 15lt/dk oksijenle % 85-90'a kadar yükselmişti ve hastanın o sırada ateşi yoktu. Fizik muayenesinde oskültasyonla her iki akciğerin orta ve alt bölgesinde solunum sesleri azalmış ve yaygın kreptan ralleri vardı. Hastanın akciğer grafisinde orta ve alt loblarda bilateral buzlu cam opasifikasyonu görüldü. Hastada HL'ye bağlı akciğer tutulumu ayırımı yapıldı ancak Pneumocystis jiroveci pnömonisi ayırt edilemedi ve hastaya yüksek doz kotrimoksazol ve prednol tedavisi başlandı. Hastaya birkaç gün sonra toraks BT çekildi ve hava bronkogramları ve fibrotik değişiklikler görüldü. Klinik ve toraks BT sonuçlarıyla hastaya bleomisin kaynaklı pnömoni tanısı kondu. 21 gün sonunda kotrimoksazol tedavisi kesildi ancak yüksek doz prednol tedavisi 4 hafta devam etti ve hastanın oksijen ihtiyacı azaldı. SFT'sinde restriktif tip bozukluk saptandı. En son çekilen akciğer grafisinde bilateral opasifikasyonlar görüldü. Hasta tedavisi tamamlandıktan 5 ay sonra ise exitus olduğu öğrenildi.

Bizim çalışmamızda ise hastamız ABVD protokolünü alırken solunum yolu semptomları gelişmiş ve akciğer metastazı bulguları dışlandıktan sonra bleomisin kaynaklı akciğer hasarı düşünülmüş ve hastamıza verilen bleomisin tedavisi kesilip prednol tedavisi başlanmıştı. Bizim hastamız düzenli takiplerine devam etmişti ve bu çalışmada hastamıza hem akciğer grafisi çekilmiş hem de SFT yapılmıştı. SFT'si normal gelmişti. Bizim hastamız sağkalım açısından şanslıydı. Dei-Adomakoh YA ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹⁵⁰ hastalar remisyona girmiş olsalar bile her nükste bleomisin tedavisine bağlı olarak toksisite ilişkili akciğer patolojileri riski artmaktadır.

Uzel I ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise¹⁵¹ testis kanseri tanısı alan bir hastada BEP protokolünü tamamladıktan 2 yıl sonra gelişen bleomisin kaynaklı pnömoni saptanmıştı. Pulmoner toksisite bleomisin uygulanmasıyla başlayıp, bleomisin kaynaklı sitokinler ve serbest radikaller nedeniyle akciğerdeki endotelial hasarı yaratmaktadır. Bizim çalışmamızda da kemoterapiyi tamamlamış ve yıllarca remisyonda olan hastalarımızda da SFT bozukluğu ve akciğer patolojisi saptanmıştı. Bu durum bize hastaların remisyonda oldukları dönemde yılda bir kez mutlaka takipli oldukları onkoloji departmanına başvurmanın önemini göstermekte olup, kemoterapi protokolü bleomisin içeren hastalara ise yılda bir kez olan muayene başvurularında

istenecek olan akciğer grafisi ve SFT'nin önemini vurgulamaktadır. Klinik bulgulardan önce SFT'de bozukluk saptanması hastanın erken tanı almasını ve böylece yaşam şansını artırabilir. Çalışmamızın amaçlarından biri ise remisyona girmiş yıllarca takibe gelmemiş hastalarda yılda bir kez muayenenin önemini vurgulamaktır. Çalışmamızın bir başka amacı ise bleomisin alan hastaların takibinde SFT tetkikini yaptırmanın önemine hekimlerin dikkatini çekmektir. SFT'de bozukluk saptanmasa bile bakılan FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, MEF₂₅₋₇₅ değerlerinde saptanan düşüklükler bize akciğer hasarını önceden anlamamız açısından yol göstericidir.

Amerikan Hematoloji Derneği'nin yayınladığı eğitim programında¹⁵² HL hastalığı tedavisi görüp uzun süre remisyonda olan hastaların en sık 2 nedenle öldüğü saptanmış olup biri ikincil gelişen maligniteler olup bir diğeri ise kardiyovasküler hastalıklardır. Bunun dışında HL geçirmiş olan hastalarda birçok başka sistemi tutan geç komplikasyonlar da olup bunlara yönelik farkındalığın artırılması, yakın takibin öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. Hastalarda gelişebilecek komplikasyonların erken dönemde teşhis edilmesi ve geç komplikasyon riskini azaltmak için çeşitli stratejiler belirlenmiştir. Çok Uluslu Kanserde Destekleyici Bakım Derneğinin resmi dergisinde ise çocukluk döneminde lenfoma tedavisini tamamlayıp remisyona girmiş ve yetişkin döneminde takip edilen¹⁵³ hastalarda gelişen komplikasyonlardan bahsedilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan prospektif kohort çalışmalarında sekonder malignite riskinde artış, doğurganlıkta azalma, yüksek antrasiklin dozu ve mediastinal RT'ye bağlı kardiyomiyopati ve kardiyak fonksiyonlarda azalma, boyuna ve mediastene alınan RT sonrası hipotiroidi, tiroit kanserlerinde artış, sekonder gelişen meme kanseri, perikardiyal, miyokardiyal ve endokardiyal yapılarda patoloji, büyük arterlerde fibrozis, stenoz, anevrizma gelişmesi, akciğerde diffüzyon sorunları, restriktif pnömoni gibi patolojilere rastlanmıştır. Adriamisin ile eş zamanlı alınan bleomisin tedavisinin akciğer ve kardiyak toksisiteyi artırdığı görülmüştür. Özellikle paraaortik ve iliak bölgeye uygulanan RT'ye bağlı olarak hem kadınlarda hem de erkeklerde gonadal işlev bozukluğu, kısırlık ve kadınlarda erken menopoz görülmüştür. Pediatrik yaşta lenfoma tedavisi görüp remisyona giren hastaların çoğunun şikayeti olmasa da, bir kısmında ilerleyen dönemde depresyonun ve psikosomatik semptomların görüldüğü saptanmıştır ve bu durumların özellikle kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik düzey, yoğun KT ile ilişkili olduğu

belirlenmiştir. Bu çalışma, hastaların rutin kontrollerinin, uzun dönem komplikasyonlar, sekonder maligniteler açısından önemini göstermiş olup hastaların rutin kontrollerinde, tüm sistemlere yönelik ayrıntılı anamnez alınmasının ve detaylı fizik muayene yapılmasının önemine dikkat çekmiştir. Rutin kontroller sırasında anamnez ve fizik muayene ek olarak istenecek tetkikler açısından algoritma oluşturmanın gerekliliğini ve önemini göstermiştir. Bizim çalışmamızda takibimizde olan hastalarımızın en uzun takip süresi 10 yıl olup sadece 1 hastamızda KT sonrası hipotiroidi saptanmıştır. Birçok hastamızın remisyona sonrası düzenli kontrollere gelmediği fark edilmiştir. Çalışmamızda bleomisin akciğer fonksiyonları üzerine olan etkilerine, rutin kontrollerde SFT'nin önemine dikkat çekilmek istenmiştir. Çalışmamızda SFT bozukluğu ve bleomisin ilişkisi birçok yönüyle incelenmiş olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca varılamamış olsa da, bu çalışma ulaşılabilen hastaların yıllık kontrollerin önemini anlaması konusunda faydalı olmuştur.

Hastaların yıllarca remisyonda olmasına rağmen aldıkları kemoterapi ilaçlarına bağlı olarak yıllar sonra gelişebilecek komplikasyonlara ve toksisitelere dair farkındalık oluşturulmuştur. Böylece daha objektif verilere ve sonuçlara ulaşabilmek adına daha çok hastanın dahil edildiği prospektif ve randomize çalışmalar yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda tüm hastalara ulaşılamamış olması, ulaşılabilen hastaların tümüne SFT yapılamaması, bleomisin tedavisi öncesi bazal SFT verilerinin olmayışı, SFT'de DLCO değerine bakılamamış olması ve SFT dışındaki verilerin retrospektif olarak elde edilmiş olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Çocukluk çağı kanserlerinde tanı, tedavi, remisyona süresi gibi süreçlerin yoğun ve maliyetli olduğu düşünülürse, hastaların farkındalığının artması ile bleomisine bağlı gelişebilecek akciğer toksisitesi ve diğer kemoterapötik ajanlara bağlı olarak gelişebilecek diğer sistemlerin patolojilerini erken fark etmek hastaların sağ kalım sürelerini artıracaktır. Remisyonda olan hastaların kemoterapi sırasında ve sonrasında gelişebilecek komplikasyonlar hakkında farkındalıklarını artırmak adına bilgilendirici broşürler, farkındalık günlerine yönelik etkinlikler düzenlenmek faydalı olacaktır. Bu etkinliklerde gönüllüler, sağlık çalışanları, onkoloji doktorları, çocuk hekimleri, pratisyen doktorlar, onkoloji hemşireleri, sağlık alanında eğitim alanların yer almasıyla oluşturulan bir grupla daha fazla dikkat çekilecektir.

Son olarak ise kanser hastalarının tanı, tedavi, takip süreçlerinde birbiriyle iletişim içinde olan, mesleki anlamda yeterli, eğitilmiş ve tecrübeli bir ekibe ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. HL ve GHT tanısı alan hastaların tedavisinde kemoterapi protokolünün bir parçası olan bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesini saptamak açısından, hastaların rutin kontrollerinde asemptomatik olsalar bile SFT ile değerlendirilmesi gereklidir.
2. Çalışmamızda SFT bozukluğunun % 85'i restriktif tip bozukluk olarak saptanmış olup SFT bozukluğu saptanan hastaların % 90'ında solunum yoluna ait semptom olmaması asemptomatik hastalarda SFT'nin önemini göstermektedir.
3. Çalışmamızda mediastene RT alan SFT bozukluğu olan en az 6 ay remisyonda ve bleomisin tedavisi almış hastalarımızda FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MEF₂₅₋₇₅ değerlerinde anlamlı olarak düşüklük bulundu.
4. Hastalar sigara ve solunum sistemi üzerine toksik etki gösteren ajanlardan sakınmaları ve korunmaları açısından bilinçlendirilmelidir.
5. HL ve GHT tanısı sonrasında bleomisin tedavisi alan hastaların düzenli takiplerinde klinik bulgular, SFT ve akciğer grafisi ile değerlendirilmeli ve bozukluk saptananların yıllık takiplerinde SFT ile değerlendirme yapılmalıdır.
6. Bleomisin tedavisi almış olan hastalarda ileriki yaşlarında bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesinin saptanması hastaların takibinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.
7. Malignite tanısı almış, remisyona girmiş, tüm hastalara remisyon sonrası rutin takibin önemini belirten düzenlemeler yapılmalı ve hastalar bilinçlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. **Hutchison RE, Uner A.** Biology and Pathology of Hodgkin Disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, Eds. *In: Pediatric Lymphomas.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag **2007**:7-33.
2. **Hudson MM, Onciu M, Donaldson SS.** Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, Eds. *Principles and practice of pediatric oncology.* 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, **2006**: 694-721.
3. **Pötter R.** Paediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* **1999**; 35:1466-1476.
4. **Percy CL, Smith MA, Linet M.** Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. Eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents United States SEER Program.* National Cancer Institute, Bethesda, **1999**:35.
5. **Stein H.** Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Eds. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.* 4th Ed., Lyon, France: **2008**
6. **Swerdlow SH, et al.** International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, **2017**
7. **Blaney SM, et al.** *Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology.* 8th Ed., Wolters Kluwer Health, **2020**:519
8. **Laurent C, et al.** Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement: A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine* **2015**, 94:987
9. **Ferry JA, et al.** Hodgkin disease, nodular sclerosis type, implications of histologic subclassification. *Cancer* **1993**; 71:457-463
10. **Stein RS.** Hodgkin's Disease. In: Lee RG, Foerster F, Lukens J et al. Eds., *Wintrobe's Clinical Hematology.* 10th Ed, Egypt: Mass Pub, **1999**:2538-2571.
11. **Araujo I, et al.** The high frequency of EBV infection in pediatric Hodgkin lymphoma is related to the classical type in Bahia, Brazil. *Virchows Arch* **2006**; 449:315-319.
12. **Harris NL.** Hodgkin's lymphomas: classification, diagnosis, and grading. *Semin Hematol* **1999**; 36: 220-232
13. **Mason DY, Banks PM, Chan J, Cleary ML, Delsol G, de Wolf Peeters C et al.** Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* **1994**; 18:526-30
14. **Küppers R.** The Biology of Hodgkin's Lymphoma. *Nature Rev.* **2009**; 9:15-27.
15. **Stiller CA.** What Causes Hodgkin's Disease in Children. *Eur J Cancer* **1998**; 34:523-528.
16. **Mueller N, Evans A, Harris NL, Comstock GW, Jellum E, Magnus K, et al.** Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus. Altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med.* **1989**; 320: 689-695.
17. **Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al.** Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood* **2015**; 126:1990-1995.

18. **Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al.** Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med* **1995**; 332:413–419.
19. **Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, et al.** Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* **2009**; 146:91–94.
20. **Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA.** Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* **2006**; 108:3786–3791.
21. **Robison LL, Stoker V, Frizzera G, et al.** Hodgkin's disease in pediatric patients with naturally occurring immunodeficiency. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **1987**; 9:189–192.
22. **Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al.** The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* **2001**; 98:194–200.
23. **Nachman JB, Spoto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, Kadin ME, Pattengale P, Davis PC, Hutchinson RJ, White K.** Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *Children's Cancer Group* **2002**; 20:3765
24. **Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV.** Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* **2006**; 23:549
25. **Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wieczorek P.** Cervical lymphadenopathy in children--incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **2007**; 71:51
26. **Ling RE, Capsomidis A, Patel SR.** Urgent suspected cancer referrals for childhood lymphadenopathy. *Arch Dis Child* **2015**; 100:1098-1099
27. **Rostock RA, Siegelman SS, Lenhard RE, Wharam MD, Order SE.** Thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease: results and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **1983**; 9:1451.
28. **Baker LL, Parker BR, Donaldson SS, Castellino RA.** Staging of Hodgkin disease in children: comparison of CT and lymphography with laparotomy. *AJR Am J Roentgenol* **1990**; 154:1251.
29. **Begül Yağcı-Küpelı, Emel Koçyiğit-Deveci, Fulya Adamhasan, Serhan Küpelı.** The Value of 18F-FDG PET/CT in Detecting Bone Marrow Involvement in Childhood Cancers. *J Pediatr Hematol Oncol* **2019**; 41:438-441
30. **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al.** *World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues revised.* 4th Ed, Lyon:IARC,**2017**.
31. **Mahoney DH Jr, Schreuders LC, Gresik MV, McClain KL.** Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin disease. *Med Pediatr Oncol* **1998**; 30:175.
32. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al.** Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* **1989**; 7:1630.
33. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* **2014**; 32:3059.
34. **Prasad P, Friedman DL.** Hodgkin Lymphoma. In: Lanzkowsky P Ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th Ed., London:Elsevier,**2011**:599-623

35. **Alexander S, Ferrando AA.** Pediatric Lymphoma. In: Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG, Nathan and Oski's Eds. *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*, Canada: Elsevier-Saunders, **2015**: 1626-1671.
36. **Donaldson SS, Hancock SL.** Second cancers after Hodgkin's disease in childhood. *N Engl J Med* **1996**; 334:792-794.
37. **Jenkin D, Doyle J, Berry M, et al.** Hodgkin's disease in children: treatment with MOPP and low-dose, extended field irradiation without laparotomy late results and toxicity. *Med Pediatr Oncol* **1990**; 18:265-272.
38. **Peters M.** A study of survival in Hodgkin's disease treated radio-logically. *Am J Roentgenol* **1950**; 63:299.
39. **Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP.** Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* **1970**; 73:881-895
40. **Hochberg J, Giulino-Roth L, and Cario MS.** Hodgkin Lymphoma. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III JW, Behrman RE Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th Ed., Canada: Elsevier, **2016**:2445-2449
41. **Pizzo PA, Poplack DG.** *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th Ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2015**.
42. **Lanzkowsky P.** Manual of pediatric hematology and oncology. 5th Ed., Elsevier, **2005**.
43. **Van Leeuwen FE, Ng AK.** Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2016**; 1:323-330.
44. **Flerlage JE, Hiniker SM, Armenian S, et al.** Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* **2021**; 19:733-754.
45. **Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al.** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. Bethesda, **1999**.
46. **Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al.** Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer* **2004**; 42:169-175.
47. **Rutgers JL, Scully RE.** Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* **1987**; 4:275-291.
48. **Williams LA, Pankratz N, Lane J, et al.** Klinefelter syndrome in males with germ cell tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* **2018**; 124:3900-3908.
49. **Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, et al.** Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes Chromosomes Cancer* **2002**; 34:115-125.
50. **Van Echten J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, et al.** No recurrent structural abnormalities apart from i(12p) in primary germ cell tumors of the adult testis. *Genes Chromosomes Cancer* **1995**; 14:133-144.
51. **Rodriguez E, Houldsworth J, Reuter VE, et al.** Molecular cytogenetic analysis of i(12p)-negative human male germ cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* **1993**; 8:230-236.

52. **Oosterhuis JW, Castedo SM, de Jong B.** Cytogenetics, ploidy and differentiation of human testicular, ovarian and extragonadal germ cell tumours. *Cancer Surv* **1990**; 9:320–332.
53. **Surti U, Hoffner L, Chakravarti A, et al.** Genetics and biology of human ovarian teratomas, I. Cytogenetic analysis and mechanism of origin. *Am J Hum Genet* **1990**; 47:635–643.
54. **Ohama K, Nomura K, Okamoto E, et al.** Origin of immature teratoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* **1985**; 152:896–900.
55. **Riopel MA, Spellerberg A, Griffin CA, et al.** Genetic analysis of ovarian germ cell tumors by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* **1998**; 58:3105–3110.
56. **Rescorla FJ.** Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* **1999**; 16: 144-158.
57. **Dehner LP.** Germ cell tumors of the mediastinum. *Semin Diagn Pathol* **1990**; 7:266–284.
58. **Marina NM, Cushing B, Giller R, et al.** Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group/Children’s Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* **1999**; 17:2137–2143.
59. **Göbel U, Calaminus G, Engert J, et al.** Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* **1998**; 31:8–15.
60. **Young RH, Scully RE.** Germ cell tumors: nonseminomatous tumors, occult tumors, effects of chemotherapy in testicular tumors. *Chicago: ASCP Press; 1990.*
61. **Harms D, Jänig U.** Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **1986**; 409:223–239.
62. **Dehner LP, Mills A, Talerman A, et al.** Germ cell neoplasms of head and neck soft tissues: a pathologic spectrum of teratomatous and endodermal sinus tumors. *Hum Pathol* **1990**; 21:309–318.
63. **Talerman A.** Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ, Ed. *Blaustein’s pathology of female genital tract.* 3rd Ed., New York: Springer-Verlag, **1987**:659–721.
64. **Hawkins E, Perlman EJ.** Germ cell tumors in childhood: morphology and biology. In: Parham DM, Ed. *Pediatric neoplasia: morphology and biology.* New York: Raven Press, **1996**:297.
65. **Belchis DA, Mowry J, Davis JH.** Infantile choriocarcinoma. Re-examination of a potentially curable entity. *Cancer* **1993**; 72:2028–2032.
66. **Scully RE.** Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* **1970**; 25:1340–1356.
67. **Altman RP, Randolph JG, Lilly JR.** Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg* **1974**; 9:389–398.
68. **Noronha PA, Noronha R, Rao DS.** Primary anterior mediastinal endodermal sinus tumors in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **1985**; 7:312–316.
69. **Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, et al.** Klinefelter’s syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* **1987**; 5:1290–1294.
70. **Moran CA, Suster S, Koss MN.** Primary germ cell tumors of the mediastinum: III. Yolk sac tumor, embryonal carcinoma, choriocarcinoma, and combined nonteratomatous germ cell tumors of the mediastinum—a clinicopathologic and immunohistochemical study of 64 cases. *Cancer* **1997**; 80:699–707.

71. **Blohm ME, Vesterling-Horner D, Calaminus G, et al.** Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* **1998**; 15:135–142.
72. **Wu JT, Book L, Sudar K.** Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res* **1981**; 15:50–52.
73. **Bloomer JR, Waldmann TA, McIntire KR, et al.** Serum alpha-fetoprotein in patients with massive hepatic necrosis. *Gastroenterology* **1977**; 72:479–492.
74. **Surratt JT, Siegel MJ.** Imaging of pediatric ovarian masses. *Radiographics* **1991**; 11:533–548.
75. **Frazier AL, Olson TA, Scheider DT, Perlman EJ, Amatruda JF. In Pizzo PA, Poplack DG.** *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott, **2016**.
76. **Mann JR.** Germ cell tumors. In : Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, Eds. *Pediatric Oncology*. 3rd Ed., Oxford: University Press Inc, **2004**: 433-447.
77. **Billmire DF, Cullen JW, Rescorla FJ, et al.** Surveillance after initial surgery for pediatric and adolescent girls with stage I ovarian germ cell tumors: report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* **2014**; 32:465–470.
78. **Gershenson DM.** Management of ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* **2007**; 25:2938–2943.
79. **Rescorla FJ.** Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol* **1999**; 16: 144-158
80. **Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM, et al.** Survivors of childhood cancer in the United States: Prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2015**; 24:653-663.
81. **Ng AK, Mauch PM.** Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J.* **2009**; 15:164-168.
82. **Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wörmann B, Calaminus G.** Late Effects and Long-Term Follow-Up after Cancer in Childhood. *Oncol Res Treat.* **2017**; 40:746-750.
83. **Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, Bräswig J, Dörffel W, Schmutzler RK, Rhiem K, Bick U.** Breast cancer in young women after treatment for Hodgkin’s lymphoma during childhood or adolescence – an observational study with up to 33-year follow up. *Dtsch Arztebl Int* **2014**; 111: 3–9.
84. **Dores GM, Curtis RE, van Leeuwen FE et al.** Pancreatic cancer risk after treatment of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* **2014**; 25: 2073–2079.
85. **Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C.** Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int* **2014**; 111: 1161–1168.
86. **Landier W, Skinner R, Wallace WH, Hjorth L, Mulder RL, Wong FL, Yasui Y, Bhakta N, Constine LS, Bhatia S, Kremer LC, Hudson MM.** Surveillance for Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *J Clin Oncol* **2018**; 36:2216-2222.
87. **Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al.** Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* **2009**; 27:2328–38.
88. **Mertens AC, Yasui Y, Liu Y, et al.** Pulmonary complications in survivors of childhood and adolescent cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* **2002**; 95:2431–41.
89. **Mulder RL, Thonissen NM, van der Pal HJ, et al.** Pulmonary function impairment measured by pulmonary function tests in long-term survivors of childhood cancer. *Thorax* **2011**; 66:1065–71.

90. **Versluys AB, Bresters D.** Pulmonary Complications of Childhood Cancer Treatment. *Paediatr Respir Rev.* **2016**; 17:63-70
91. **Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B.** Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Seminars in radiation oncology* **2010**; 20: 201–207.
92. **Venkatramani R, Kamath S, Wong K, et al.** Correlation of clinical and dosimetric factors with adverse pulmonary outcomes in children after lung irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2013**; 86:942–8.
93. **Attard-Montalto SP, Kingston JE, Eden OB, Plowman PN.** Late follow-up of lung function after whole lung irradiation for Wilms' tumour. *Br J Radiol* **1992**; 65:1114–1118.
94. **Oguz A, Tayfun T, Citak EC, et al.** Long-term pulmonary function in survivors of childhood Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* **2007**; 49:699–703.
95. **Gross NJ.** Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med.* **1977**; 86:81-92.
96. **Rajan Radha R, Chandrasekharan G.** Pulmonary injury associated with radiation therapy- Assessment, complications and therapeutic targets. *Biomed Pharmacother* **2017**; 89:1092-1104.
97. **Küpeli S, Hazirolan T, Varan A, Akata D, Alehan D, Hayran M, Besim A, Büyükpamukçu M.** Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* **2010**; 28:1025-30.
98. **O'Marcaigh AS, Betcher DL.** Busulfan. *J Pediatr Oncol Nurs.* **1996**; 13:150-152.
99. **Marras TK, Chan CK, Lipton JH, Messner HA, Szalai JP, Laupacis A.** Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2004**; 33:509–17.
100. **Huang TT, Hudson MM, Stokes DC, Krasin MJ, Spunt SL, Ness KK.** Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer: a systematic review. *Chest* **2011**; 140:881–901.
101. **LimperAH.** Chemotherapy-inducedlungdisease. *Clin Chest Med* **2004**; 25:53–64.
102. **Abid SH, Malhotra V, Perry MC.** Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol* **2001**; 13:242–8.
103. **Sikic BI.** Biochemical and cellular determinants of bleomycin cytotoxicity. *Cancer Surv* **1986**; 5:81-91.
104. **Fennell DA, Rudd RM.** Pulmonary toxicity and cancer treatment. *Hosp Med* **2004**; 65:462-464.
105. **Kreisman H, Wolkove N.** Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* **1992**; 19:508-520.
106. **Sleijfer S.** Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* **2001**; 120:617-624
107. **Hinson JM, Mckibben AW.** Chemotherapy-associated lung injury. In Perry MC Ed. *Chemotherapy Source Book.* 3rd Ed., Baltimore: Williams & Wilkins, **2001**;468-476.
108. **Eigen H, Wyszomierski D.** Bleomycin lung injury in children. Pathophysiology and guidelines for management. *Am J Pediatr Hematol Oncol* **1985**; 7:71–78.
109. **Mathes DD.** Bleomycin and hyperoxia exposure in the operating room. *Anesth Analg* **1995**; 81:624–629.

110. **Liles A, Blatt J, Morris D, et al.** Monitoring pulmonary complications in longterm childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* **2008**; 75:531–539.
111. **Meadors M, Floyd J, Perry MC.** Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* **2006**; 33:98-105.
112. **De A, Guryev I, LaRiviere A, et al.** Pulmonary function abnormalities in childhood cancer survivors treated with bleomycin. *Pediatr Blood Cancer* **2014**; 61:1679–84.
113. **Aakre BM, Efem RI, Wilson GA, Kor DJ, Eisenach JH.** Postoperative acute respiratory distress syndrome in patients with previous exposure to bleomycin. *Mayo Clin Proc* **2014**; 89:181–189.
114. **Wit R, Sleijfer S, Kaye SB, et al.** Bleomycin and scuba diving: where is the harm? *Lancet Oncol* **2007**; 8:954–5.
115. **Guner SI, Yanmaz MT, Selvi A, Usul C.** Chemotherapy and Radiation Induced Pulmonary Dysfunction in Hodgkin Lymphoma Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus.* **2016**; 32:431-436.
116. **Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC.** Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* **2000**; 20:1245-59.
117. **Meyers JL.** Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein AA, Askin FB, Eds. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease.* 3rd Ed., Philadelphia: Saunders, **1997**: 81–111.
118. **Kay JM.** Drug-induced lung disease. In: Hasleton PS, Ed. *Spencer's pathology of the lung.* 5th Ed., New York: McGraw-Hill, **1996**; 551–595.
119. **Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA.** Drug-induced pulmonary disease. 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Resp Dis* **1986**; 133:321–340.
120. **Kennedy J, Myers J, Plumb V, Fulmer J.** Amiodarone pulmonary toxicity: clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med* **1987**; 147:50–55.
121. **McAdams HP, Rosado-de-Christenson ML, Wehunt WD, Fishback NF.** The alphabet soup revisited: the chronic interstitial pneumonias in the 1990s. *RadioGraphics* **1996**; 16:1009–1033.
122. **Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA.** What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics* **2007**; 27:595-615.
123. **Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ.** Drug-induced pulmonary disease: an update. *Chest* **1992**; 102:239–250.
124. **Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carington CB, Gaensler EA.** Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* **1985**; 312:152–158.
125. **Oguz A, Tayfun T, Citak EC, et al.** Long-term pulmonary function in survivors of childhood Hodgkin disease and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* **2007**; 49:699-703.
126. **Castile RG, Davis SD.** Pulmonary Function Testing in Children. In: Wilmott RW, Boat TF, Bush A, Eds. *Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 8th Ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, **2012**; 211-233.
127. **Quanjer PH, Lebowitz MD, Gregg I, et al.** Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* **1997**; 24:2S-8S.

128. **Brusasco V, Crapo R, Viegi G.** American Thoracic Society; European Respiratory Society. Coming together: the ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing. *Eur Respir J* **2005**; 26:1-2.
129. **Crapo RO.** The role of reference values in interpreting lung function tests. *Eur Respir J* **2004**; 24:41-42.
130. **Lebowitz MD.** The use of peak expiratory flow rate measurements in respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* **1991**; 11:166-174.
131. **Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al.** Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* **2005**; 26:319-338.
132. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* **1991**; 144:1202-1218.
133. **Paton JY.** A practical approach to the interpretation of lung function testing in children. *Pediatr Respir J* **2005**; 26:948-68.
134. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, et al.** Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* **2005**; 26:948-968
135. **Şişmanlar T.** Solunum Fonksiyon Testleri. Kiper N, Aslan AT. *Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri.* İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği, **2006**: 1-16.
136. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term follow-up care for pediatric cancer survivors. *Pediatrics* 2009 ; 123:906-915.
137. **Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wörmann B, Calaminus G.** Late Effects and Long-Term Follow-Up after Cancer in Childhood. *Oncol Res Treat* **2017**; 40:746-750.
138. **Lanzkowsky.** In Philips Lanzkowsky Jeffrey M. Lipton Jonathan D. Fish. Eds. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 6th Ed., UK: Elsevier, **2016**.
139. **Bansal T, Beese R.** Interpreting a chest X-ray. *Br J Hosp Med (Lond)* **2019**; 80:C75-C79.
140. **Jain TP, Thulkar S, Saha S, Bakhshi S, Dominic J.** Extensive pneumothorax, pneumomediastinum and surgical emphysema as a complication of bleomycin therapy. *Pediatr Radiol* **2005**; 35:1227-1229.
141. **Bossi G, Cerveri I, Volpini E, et al.** Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Ann Oncol* **1997**; 1:19-24
142. **Bilir N, Doğan, BC, Yıldız, AN.** Sigara içme konusundaki davranışlar ve tutumlar. Ankara: Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı Yayınları; **1997**.
143. **Thakkar DN, Ramasamy K, Adithan S, Selvarajan S, Dubashi B.** Frequency and risk factors of bleomycin-induced pulmonary toxicity in South Indian patients with germ-cell tumors. *J Cancer Res Ther* **2021**; 17:443-449.
144. **Thomas TS, Luo S, Reagan PM, Keller JW, Sanfilippo KM, Carson KR.** Advancing age and the risk of bleomycin pulmonary toxicity in a largely older cohort of patients with newly diagnosed Hodgkin Lymphoma. *J Geriatr Oncol* **2020**; 11:69-70
145. **Jóna Á, Miltényi Z, Ujj Z, Garai I, Szilasi M, Illés Á.** Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity. *Expert Opin Drug Saf* **2014**; 13:1291-1297.

146. **Record E, Williamson R, Wasilewski-Masker K, Mertens AC, Meacham LR, Popler J.** Analysis of Risk Factors for Abnormal Pulmonary Function in Pediatric Cancer Survivors. *Pediatr Blood Cancer*. **2016**; 63:1264-1271.
147. **Lauritsen J, Kier MG, Bandak M, et al.** Pulmonary Function in Patients With Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *J Clin Oncol* **2016**; 34:1492-1499.
148. **Abdullah M, Alam S, Zafar W, Majid A.** Diffusion Lung Capacity Changes In Hodgkin Lymphoma Patients Before And After Abvd Chemotherapy. *J Ayub Med Coll Abbottabad* **2016**; 28:289-292.
149. **Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al.** Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open* **2022**; 7:100404.
150. **Dei-Adomakoh YA, Afriyie-Mensah JS, Gbadamosi H.** Bleomycin-induced pneumonitis in a young Ghanaian male with Hodgkin's Lymphoma. *Ghana Med J* **2020**; 54:279-283.
151. **Uzel I, Ozguroglu M, Uzel B, et al.** Delayed onset bleomycin-induced pneumonitis. *Urology* **2005**; 66:195.
152. **Ng AK.** Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2014**; 1:488-494.
153. **Von der Weid NX.** Adult life after surviving lymphoma in childhood. *Support Care Cancer* **2008**; 16:339-345.

