

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Savaş KANSOY

YAŞAYAN KANSERLİ ÇOCUKLARDA
GEÇ DÖNEM SOLUNUM KOMPLİKASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fırat ERGİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nazan ÇETİNGÜL

İzmir, 2013

ÖNSÖZ

Tüm uzmanlık eğitim sürecim içinde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Savaş Kansoy ve tüm hocalarıma teşekkür ediyorum

Asistanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nazan Çetingül'e bu çalışmanın tamamlanması ve yönlendirilmesi konusundaki yardımlarından dolayı teşekkür ediyorum. Çalışmanın tamamlanmasının her aşamasında bilgilerini bizimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Esen Demir'e, radyolojik tetkiklerin yapılmasında ve yorumlanmasında desteğini bizden esirgemeyen Ped. Radyoloji B.D. öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hüdaver Alper'e, SFT laboratuvarında tetkiklerin yapılması ve yorumlanmasında bize yardımcı olan Göğüs Hastalıkları A.D öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Abdullah Sayiner'e teşekkür ederim. Aynı zamanda Çocuk Radyoloji teknisyenleri ve Göğüs Hastalıkları SFT Laboratuvarı teknisyenlerine de yardımları için teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim ve çalışma hayatımda yardım ve desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürler

Dr. Fırat Ergin

İzmir,2013

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
A: Çocuk ve adölesan çağı kanserleri	3
B. Çocuk ve adölesan çağı kanserlerinde sağaltımın geç yan etkileri	7
C Solunum sistemi fizyolojisi ve solunum fonksiyon testleri.....	10
D. Kanserli hastalarda gelişen solunum sistemi bozukluklarının fizyopatolojisi	17
HASTALAR VE YÖNTEM	23
BULGULAR	25
TARTIŞMA	43
SUNUÇLAR	53
ÖZET.....	55
KAYNAKLAR.....	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 20 yaş altı kanserlerde (1975-2009) SEER verilerine göre insidans ve mortalite değişkenliği	3
Şekil 2: Çocuk ve Adölesan çağı kanserlerinde tanılara göre sağkalım oranlarında yıllara göre gözlenen değişiklik.....	6
Şekil 3: Akciğer kapasiteleri ve volümleri	12
Şekil 4: Spirometrik Değerler	14

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Olguların tanı aldıkları yaşa göre SFT'nin etkilenmesi.	34
Grafik 2: Olguların sağaltım sonrası izlem süreçlerine göre SFT'nin etkilenmesi	36
Grafik 3: Alkilleyici ajanların KHYB'na etkisi	38
Grafik 4: Alkilleyici ajanların RB'na etkisi	38
Grafik 5 Alkilleyici ajanların DB'na etkisi	38

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Uluslar arası çocuk ve adölesan çağı kanser sınıflaması (ICCC, 1996)	4
Tablo2: Çocuk ve adölesan çağı kanserlerinin görülme sıklığı	5
Tablo3: Çocuk ve adölesan çağı kanserlerinin 5 yıllık sağkalım oranları	6
Tablo 4: Yaşayan çocuk ve adölesan çağı kanserli çocuklarda çeşitli sistemlerde saptanan geç yan etkiler	9
Tablo 5: Solunum fonksiyon testlerindeki anormal değerlerin klinik anlamları.....	15
Tablo6: Çalışmaya Katılan hastaların Genel Özellikleri	25
Tablo 7: SFT değerlendirme kriterleri	26
Tablo 8: Çalışma Grubunun SFT ve PAAG sonuçları	27
Tablo 9: Kontrol grubunun SFT'leri sonuçları	28
Tablo 10: Olgu ve kontrol grubunda saptanan patolojik SFT kriterlerine göre belirlenen bozukluklar	29
Tablo 11: PAAG'de bozukluk saptanan hastaların genel özellikleri	30
Tablo 12: Radyoterapi alan olguların genel özellikleri	30
Tablo 13: Olgu Grubu Ve Kontrol Grubu Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması .	31
Tablo 14: Olguların Tanılarına Göre Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi .	32
Tablo15: Tanı gruplarına göre gözlenen solunum bozuklukları	33
Tablo 16: Olgu Grubu Tanı Yaşına Göre Solunum Fonksiyonlarının Karşılaştırılması.....	33
Tablo 17: Olguların sağaltım sonrası remisyonda geçen süresine göre SFT karşılaştırması....	35
Tablo 18: Alkilleyici ajanların solunum fonksiyon testlerine etkilerinin değerlendirilmesi.....	37
Tablo 19: Kümülatif > 4gr/m ² ve < 4 gr/ m ² CYC alan olguların SFT karşılaştırması	39
Tablo 20: Kümülatif > 30 gr/m ² ve < 30 gr/ m ² İFO alan olguların SFT karşılaştırması..	40
Tablo 21: Tanıda ve veya izlemde pulmoner tutulum/ diğer pulmoner etkilenmesi olan ve olmayan olguların SFT'nin karşılaştırılması.....	40
Tablo22: Risk faktörlerine göre olgulardaki solunum bozuklukları oranları.....	41
Tablo 23: Hastaların RB, DB, KHYB açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 24: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.....	51

KISALTMALAR LİSTESİ

RB	:	Restriktif boukluklar
OB	:	Obstruktif bozukluklar
DB	:	Diffuzyon bozukluğu
SFT	:	Solunum fonksiyon testlerinin
SEER	:	Surveillance, Epidemiology and End Results
VC	:	Vital Kapasite
İC	:	İnspiratuar Kapasite
TLC	:	Total Akciger Kapasitesi
FRC	:	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
IRV	:	İnspiratuar Rezerv Volüm
ERV	:	Ekspiratuar Rezerv Volüm
TV	:	Tidal Volüm
RV	:	Rezidüel Volüm
GOLD	:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
DLCO	:	Karbonmonoksit diffüzyon testi
VA	:	Alveoler volüm
İL1	:	İnterlökin 1
TNF a	:	Tümör nekrozis faktör
CYC	:	Siklofosamid
KT	:	Kemoterapi
BOOP	:	Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
ARDS	:	Akut respiratuar distres sendromu
İFO	:	İfosamid
RT	:	Radyoterapi
Gy	:	Gray
PAAG	:	Posterior anterior akciğer grafisi
CTCAE	:	Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0
BAP	:	Bilimsel Araştırma projesi
SPSS	:	Statistical Program for Social Sciences
ALL	:	Akut lenfoblastik lösemi
AML	:	Akut myeloblastik lösemi
NHL	:	Non Hodgkin lenfoma
HH	:	Hodgkin hastalığı
K-YD tm	:	Kemik ve yumuşak doku tümörü
SSS Tm	:	Santral sinir sistemi tümörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son 30 yılda çocuk-adölesan kanserlerinin birçok tipinde uzun sağkalım oranları %80-85'lere ulaşmıştır (1,2). Erişkin kanserleri ile kıyaslandığında bu oran oldukça yüksektir. Çocuk –adölesan çağı kanserleri erişkin kanserlerinin %1-2 sini oluşturmakta ve elde edilen uzun sağ kalımlar maliyniteye ve özellikle uygulanan sağaltıma bağlı olarak geç dönemde yan etkilere neden olmaktadır. Bu sonuç olguların uzun dönem izlemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sağkalım oranlarında iyileşmelere paralel olarak geç dönemde hayat kalitesini bozabilecek % 25-30 oranında sistemik komplikasyonlar gelişebilmektedir.(3,4) Etkilenen sistemlerin içerisinde solunum sistemi de büyük önem taşır.

Solunum sistemi komplikasyonlarının oluşmasında; maliynite tipi, tanı yaşı, önceden bilinen solunum sistemi hastalığı, tanıda solunum sistemi tutulumunun varlığı yanı sıra, özellikle hastaya uygulanan kemoterapi, toraksa uygulanan radyoterapi ve cerrahi uygulamaların etkili olduğu belirtilmektedir(4,5). Sağaltım sürecinde geçirilen ciddi akciğer enfeksiyonları ve daha uzun izlem süresinde hastanın yaşamında karşılaştığı dış etmenlerde önceden gelişebilecek solunum komplikasyonlarını olumsuz etkilemektedir.

Tüm bu etmenler genel olarak restriktif ve obstriktif akciğer hastalıklarına yol açmaktadır.(5) Hastalarda sıklıkla amfizem, geçmiş interstisyel pnömoni, egzersiz intoleransı, astma, yineleyici sinüzit, bronşit ve de akciğer fibrozisi gelişmektedir. Ayrıca bronşiolitis obliterans gibi ciddi obstriktif akciğer problemleri bazı hastalarda karşılaşılan sorunların başında gelmektedir (4,5,6,).

Çocuk ve adölesan çağı kanseri tanısı almış olguların uzun dönemde gelişen solunum bozuklukları; restriktif bozukluk (RB), obstriktif bozukluk (OB) ve diffüzyon bozukluğu (DB) olarak gruplanlanır. OB tanısı için FEV1'de ve FEV1/FVC'de düşme anlamlı iken, RB için FVC'de düşme, DB'de ise DLCO'nın azalması gereklidir (7).

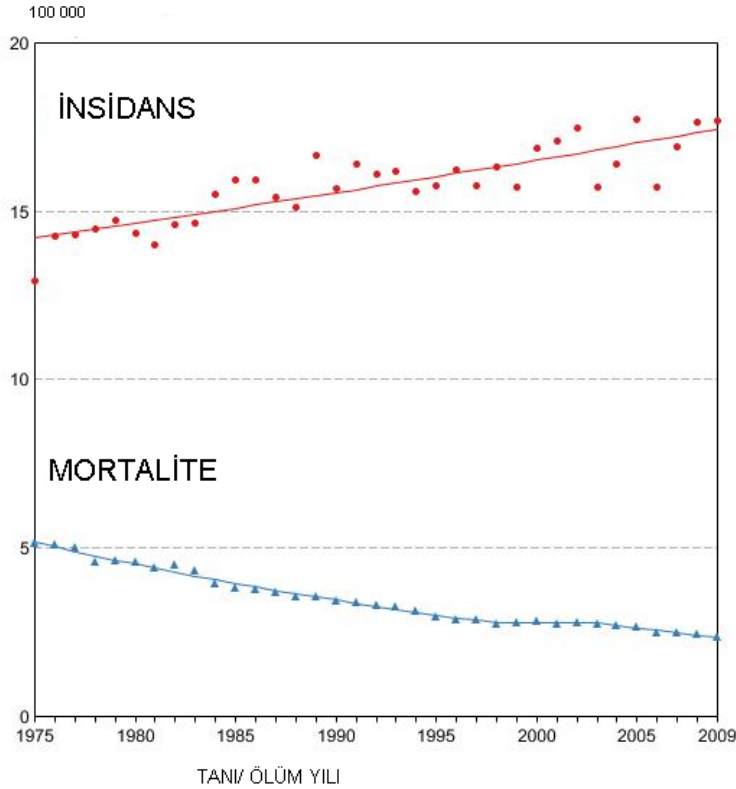
Saptanan veya beklenen komplikasyonlara yönelik erken sağaltım yaklaşımlarının planlanması olguların izleminde büyük önem taşımakta ve onların kaliteli bir yaşam elde etmeleri için uğraşlar izleyen ekiplerin sorumluluğunda yürütülmektedir.

Bu çalışmada, birincil amaç kanserli çocuklarda geç dönemde gelişecek solunum komplikasyonlarını belirlemek için EUTF ocuk Onkoloji B.D. tarafından kanser sağaltımı tamamlanan, en az 3 yıldır remisyonunda izlemde olan 7 yaş ve üzerindeki 50 olgu ve yaşları uyumlu 40 sağlıklı kontrol olgusunda dikkatli anamnez (evresel etmen sorgulaması), fizik bakı, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testlerinin (SFT) (spirometri-DLCO) değerlendirilmesi ile oluşan patolojilerin belirlenmesidir. Bunun sonucunda SFT bozukluğu saptanan olgularda ileri yıllarda gelişebilecek solunum komplikasyonlarını azaltmaya yönelik yaklaşımları belirlemek üzere olguların bilgilendirilmesi ve ilgili disiplinlere yönlendirilmesi ikincil amacımızdır.

2-GENEL BİLGİLER

A. ÇOCUK VE ADÖLESAN ÇAĞI KANSERLERİ

Çocuk ve adölesan çağı kanserleri sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu olup Tüm yaşam boyu görülen kanserlerin %1-2 sini oluşturur. ABD-. (SEER) verilerine göre çocukluk çağı (0-14 yaş) ve adölesan çağda (15-19 yaş) kanser insidansı 1975’de 14.2/100.000 /yıl iken, 2009 yılında 17.4/100.000/yıl’e artış göstermektedir (8). Buna paralel 20 yaş altındaki bu hastalarda mortalitede de azalma dikkat çekicidir (sırasıyla 5.2 /100.000 den 2.4 /100.000’e) (şekil 1) (8).



1975 - 2009

İnsidans :	14.2	17.4
Mortalite :	5.2	2.4

Şekil 1: 20 yaş altı kanserlerde (1975-2009) SEER verilerine göre insidans ve mortalite değişkenliği

ABD’de yılda ortalama 12400 çocuk ve adölesan kanser tanısı almakta ve şu anda yaklaşık 350 000 yaşayan kanserli çocuk bulunmaktadır (9). Çocuk kanserleri, uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına göre 12 ana gruptan oluşmaktadır (10).

Tablo 1: Uluslararası çocuk ve adölesan çağı kanser sınıflaması (ICCC, 1996) (10)

- | |
|-----------------------------------|
| 1.Lösemiler |
| 2.Lenfomalar |
| 3.Beyin ve spinal kanal tümörleri |
| 4.Sempatik sistem tümörleri |
| 5.Retinoblastoma |
| 6.Böbrek tümörleri |
| 7.Karaciğer tümörleri |
| 8.Kemik tümörleri |
| 9.Yumuşak doku sarkomları |
| 10.Gonad ve germ hücreli tümörler |
| 11.Epitelial tümörler |
| 12.Diğer malign neoplazmlar |

Ülkemizde yılda 0-19 yaşta 120-130/milyon/yıl olmak üzere yaklaşık 2500-3000 yeni kanser olgusu beklenmektedir (11). On beş yaş altında tüm dünyada en sık gözlenen maliynite lösemiler olup, gelişmiş ülkelerde santral sinir sistemi(SSS) tümörleri 2. sırada iken, gelişmekte olan ülkelerde ise lenfomalar 2. sıklıkta görülürler. Tablo 2’de dünyada ve Türkiye’de çocuk ve adölesan çağı kanserlerinin görülme sıklığı verilmiştir.

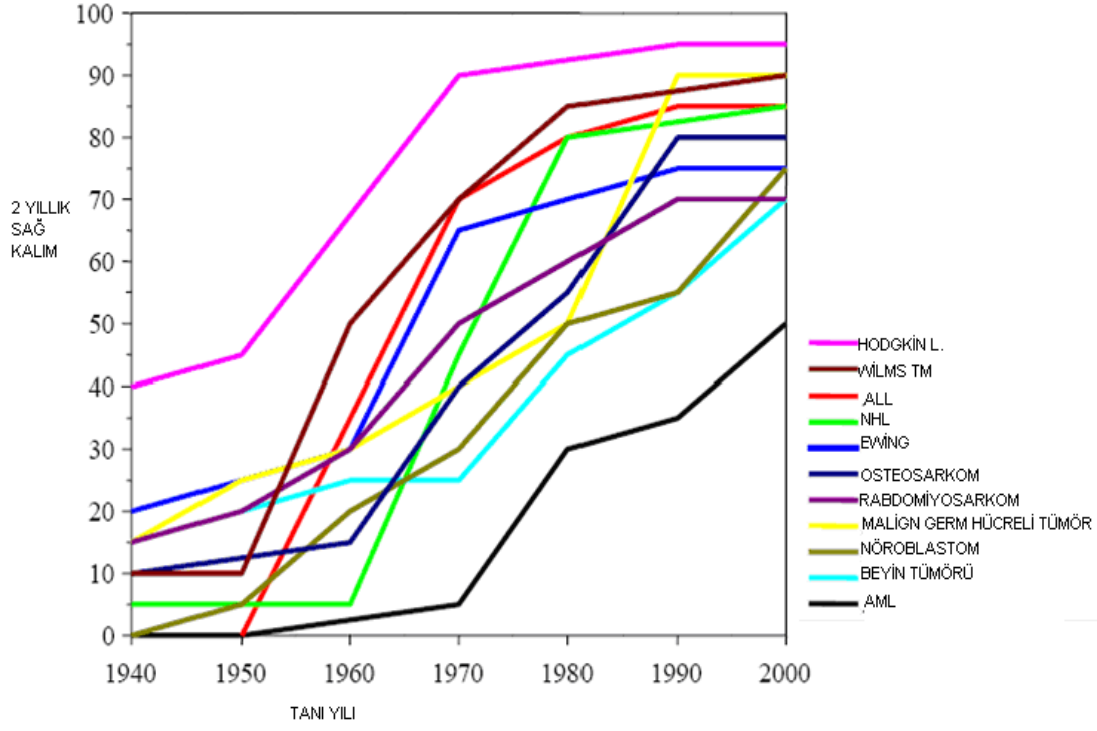
Tablo 2: Çocuk ve adölesan çağı kanserlerinin görülme sıklığı

Tümör Tipi	SEER*	Türkiye**
1.Lösemiler	25,8	31,9
2.Lenfomalar	13,3	16,8
3.Beyin ve spinal kanal tümörleri	23,5	13,4
4.Sempatik sistem tümörleri	4,1	7,4
5.Retinoblastoma	1,7	3,2
6.Böbrek tümörleri	3,4	5,4
7.Karaciğer tümörleri	1,3	1,4
8.Kemik tümörleri	4,6	6,0
9.Yumuşak doku sarkomları	6,4	6,4
10.Gonad ve germ hücreli tümörler	6,3	4,6
11.Epitelial tümörler	8,9	2,8
12.Diğer malign neoplazmlar	0,2	0,6

* (8)

** (11)

Son 30 yılda çocuk-adölesan kanserlerinin bir çok tipinde uzun sağkalım oranları % 30'dan %80'e yükselmiştir (Şekil 2). Erişkin kanserleri ile kıyaslandığında bu oran oldukça yüksektir. Gelişen tanısal tetkikler hastalığın erken evrede yakalanması, toplumun bilinçlenmesi yanında, özellikle güncel yoğun sağaltım modeliteleri (yoğun kemoterapiler) ve iyileştirilmiş radyoterapi yöntemleri ve destek bakım, uygun cerrahi yaklaşımlar bu yükselişte en önemli etmenlerdir. Gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'de 0-19 yaşta çeşitli kanserlerdeki sağkalım oranları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo 3,4).



Şekil 2: Çocuk ve Adölesan çağı kanserlerinde tanılara göre sağkalım oranlarında yıllara göre gözlenen değişiklik

Tablo 3: Çocuk ve adölesan çağı kanserlerinin bazılarında saptanan 5 yıllık sağkalım oranları

Kanser Tipi	A.B.D	Türkiye
Lösemi	83.6	70,6
Lenfoma		79,5
NHL	84.3	
HH	96.8	
Beyin ve spinal kanal tümörleri	75	49,9
Yumuşak Doku Tümörleri	77.5	58,0
Nöroblastom	73.6	59,5
<u>Malign Kemik Tümörleri</u>	<u>73</u>	<u>48,3</u>

2015 - 2020 yıllarında 25 yaşını aşmış her 300 kişiden bir tanesinin çocuk ve adölesan kanseri tanısı ile sağaltım olarak iyileşmiş bireyler olacağı beklenmektedir.

A.B.D.'de 2005 yılında 328.000 kişinin çocukluk kanserlerinden iyileşmiş bireyler olduğu bildirilmektedir (10). Yaşayanların % 75'i sağaltıma bağlı kronik sağlık sorunları ile uğraşmakta olup, % 40'ı ciddi sakatlıkla hayatı tehdit eden sorunlarla karşılaşmaktadır(3). Sorunlarla uğraşan hastaların % 36'ı yirmi yaşın altında, % 46'sı 20-40 yaş arasında, % 18'i 40 yaşının üstünde olarak saptanmıştır (5). Elde edilen uzun sağkalımlar özellikle uygulanan sağaltıma bağlı olarak geç dönemde yan etkilere neden olmaktadır. Bu durum olguların uzun dönemde çeşitli sistemlerde gelişebilecek sorunlar açısından izlemlerinin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.

Buna rağmen ABD'de 20 yaş altı ölüm nedenleri arasında kanser 4. sırada yer alırken hastalıklar arasında birinci sırada yer almaktadır (13). Şekil 1'de görüldüğü gibi genelde kanser görülme insidansındaki artışa rağmen ölüm oranlarında yıllar içinde belirgin azalma görülmektedir. Ölüm oranları 1975 yılında 5.4/100000 iken 2009 yılında bu oran 2.4/100000'e gerilemiştir (8).

Günümüzde yaşayan genç erişkinlerin %1'inden fazlasını çocukluk kanserlerinden iyileşmiş bireylerden oluşturmaktadır. Kazanılan hastalıksız uzun sağkalımlar sağaltıma bağlı toksisiteleri gündeme getirmiştir. Uzun sağkalımı elde eden olguların 2/3'si geç yan etkilerden en az bir sağlık sorunu ile uğraş vermektedir(5).

B. ÇOCUK VE ADÖLESAN ÇAĞI KANSERLERİNDE SAĞALTIMIN GEÇ YAN ETKİLERİ

Çocuk ve adölesan çağı kanserlerinde sağaltım modeli genelde yoğun kemoterapi (KT) olup radyoterapi (RT), cerrahi ve gerekli hastalarda kök hücre nakli olarak dört şekilde uygulanmaktadır. Uzun sağkalım ve geç komplikasyonların gelişmesinde rol oynayan faktörler arasında kanser tanı yaşı, kanser tipi ve yaygınlığı, uygulanan KT'lerin cinsi ve dozları, RT alanı ve dozları, tanısız veya sağaltım amaçlı uygulanan cerrahi işlemler de önemli yer tutmaktadır (4).

Uygulanan sağaltım modellerinin uzun süreçte oluşturacağı geç sorunlar sıklıkla şunlardır (12,13,14,);

- İkincil kanserler
- Kardiyak sorunlar

- Pulmoner sorunlar
- Renal bozukluklar
- Gastrointestinal fonksiyon bozuklukları
- Nörokognitif fonksiyon bozuklukları
- İntellektüel fonksiyon bozukluklar
- Endokrin bozukluklar (gonadal / fertilite sorunları, büyüme geriliği)
- Kas-iskelet gelişim bozuklukları

“Childhood Cancer Survivor Study” sonuçlarına göre kanser tanısı alarak en az 5 yıl yaşayan hastaları da içeren bir çalışmada tanıdan sonra 30 yılda kümülatif mortalite hızının % 18 olduğu, ve pulmoner nedenlere bağlı mortalitenin normal popülasyona göre 8.8 kat arttığı saptanmıştır. Ölümünün en sık nedeni tümörün rekürrensi olup, bunu ikincil kanser gelişimi, kardiyak toksisite ve pulmoner bozukluklar ve enfeksiyonlar izlemektedir. Solunum komplikasyonlarına bağlı gelişen ölüm oranının, bu hasta grubundaki ölümlerin % 2.6’sını oluşturduğu belirtilmiştir (15).

Pulmoner geç yan etkiler için risk oluşturan hastaya ait faktörler şöyle sıralanabilir; eşlik eden kronik akciğer hastalığı, sağaltım sürecinde veya sonrasında geçirilen pulmoner enfeksiyonlar, aktif/pasifsigara içimi, göğüseye uygulanan cerrahi işlemler, tümörün torakal invazyon durumu, sağaltım sürecinde uygulanan yüksek konsantrasyonda O2 verilmesi gibi (4).

Çocukluk ve adölesan çağı kanserlerinin sağaltımında KT’nin yeri büyüktür. Bu yaş gruplarında % 50 oranda görülen lösemi ve lenfomaların temel sağaltım modeli riske dayalı yoğun KT’ler olup diğery bir çok solid tümörde de yoğun KT’lerin yanında diğery sağaltım modellerinin kullanılması uzun sağkalımların elde edilmesine olanak sağlamıştır. Ancak yüksek dozlarda uygulanan kemoterapotik ilaçların birçok sisteme olduğu gibi solunum sistemi üzerine de akut ve geç dönemde yan etkiler oluşturabileceğı bilinmektedir. Yaşayan çocuk ve adölesan çağı kanserli olgularda görülen, bir çok sistemi etkileyen geç komplikasyonlar tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 4: Yaşayan çocuk ve adölesan çağı kanserli çocuklarda çeşitli sistemlerde saptanan geç yan etkiler (16)

Organ sistemi	Potansiyel etkiler
Beyin	Nöbet, öğrenme güçlüğü, hafıza problemleri, konuşma bozukluğu, beyin tümörleri
Endokrin	Hipo-Hipertiroidizm, GH yetmezliği, kortizol eksikliği, SIADH, PRL eksikliği, puberte bouklukları
Gözler	Katarakt, kuru göz
Kulak	İşitme kaybı, östaki tüp disfonksiyonu, denge bozukluğu
Diş	Diş çürükleri, şekil bozuklukları, kısa kökler, çiğneme bozukluğu
Sinüs	Tekrarlayan sinüzit
KVS	Kardiyomiyopati, iletim bozuklukları, kapak hasarları, perikardit Periferik damar hastalıkları
Akciğer	Restriktif AC hastalıkları, pnömoni, bronşiolitis obliterans
Meme	Asimetri, meme kanseri
KC	Fibrozis safra kesesi disfonksiyonu Hepatit
GİS	Fibrozis, Polipler, barsak obstruksiyonu, Kronik GVHD, aspleni
Böbrek	Böbrek yetmezliği, hipertansiyonu
Mesane	Fibrozis, disfonksiyon, maliynite
Jinekoloji	Menstruasyon bozukluğu premature menapoz, gebelik komplikasyonları, vajinal kuruluk, infertilite
Testis	Gonadal yetmezlik, impotans, infertilite
İskelet	Amputasyon, kronik ağrı artrit, avasküler nekroz, kırık, osteokondrom, osteopeni- osteoporoz, fonksiyonel bozukluklar
Cilt	Skar, stria, pigmentasyon bozukluğ, ikincil kanser, alopesi, tırnak bozuklukları
Psikososyal	İş, aile, okul ilişkilerinde bozukluk, anksiyete, depresyon
PeriferikSinir Sistemi	Nöropati, güçsüzlük, fantom ağrılar

Solunum sisteminde gelişen komplikasyonları tanımlamadan önce solunum sistemi gelişimini ve fizyolojisini gözden geçirmek oluşan patolojilerin anlaşılmasında yararlı olacaktır.

C. SOLUNUM SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ VE SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Akciğer gelişimi (17)

Prenatal dönemin fetal evresinde başlayan akciğer gelişimi bu dönemde 3 evre gösterir; Psödoglandüler evre 5-17 hafta, kanaliküler evre 16-26 hafta, sakküler evre ise 24-38 haftalık süreçlerdir. Sakküler evre postnatal dönemdeki evrelere zemin hazırlar. Postnatal dönemde ise gelişim şöyledir;

- Alveolar evre : 36 hft ile 1-2 yaş
 - Mikrovasküler evre : Doğum ile 2,3 yaş
 - Geç alveolarizasyon : 3,5 yaş ile genç erişkin
 - Yaşlanma dönemi : 35 yaş ile ölüm arasındadır
- Prenatal akciğer gelişimi 1. haftada başlar.

Alveolarizasyon akciğerlerde çok önemli bir gelişimsel basamaktır. Bu evrede doğum ile erişkin hayat arasında gaz değişiminde 20 kat artış gözlenir. Doğumda insan akciğeri erişkin çağıdaki alveol sayısının bir kısmına ve immatür kapiller yapıya sahipken, iletici hava yolları tamamlanmış ve periferik hava yolu boşluğu oluşmuştur (17).

Yine doğumda akciğerlerdeki alveollerin sayısı 0- 50 milyon arasında değişirken erişkinde 300 milyona ulaşmıştır. Alveolar evre 12-24 aylarda tamamlanır (17).

Alveolarizasyon sonrası mikrovasküler gelişim devam eder. Mikrovasküler maturasyon 2-3 yaşta gerçekleşir. Bu dönemden sonrada alveol sayısı artar 20 yaşına kadar bu artış devam eder fakat 8 yaşından sonra bu artış hızı düşer. 35 yaşından sonra ise akciğerlerde yaşlanma dönemi başlar ve hayatın sonuna kadar devam eder (17).

Akciğerlerin gelişimi mutlaka akciğerlerin büyümesi ile birlikte olmaktadır. Bu büyüme iki kısımda gerçekleşir. Birincisi hayatın ilk iki yılında gerçekleşir. Bu dönemde interstisyel alanlar akciğer volümüne göre kısmen daha az büyür ve akciğer içindeki hava boşlukları artar. Hava boşluklarıyla birlikte kapiller volümde artar bunun sonucunda hava boşlukları ve kapiller daha fazla yer kaplar. Bu da gaz değişimi için uygun zemin hazırlar. İkinci kısım iki yaşından genç erişkin döneme kadar sürer. Bu süreçte akciğerler vücut büyümesine paralel olarak büyür. Doğumdan genç erişkinliğe kadar geçen sürede akciğer volümü 23 kat artarken interstisyel alan sadece 6 kat artmaktadır (18,19).

Normal akciğer gelişimi sürecinde ona paralel solunum fonksiyonlarında da uygun gelişim gösterir (18,19).

Akciğer fizyolojisi

Solunumun amacı dokulara O₂ sağlamak ve oluşan CO₂ dokulardan uzaklaştırmaktır. Bunu başarmak için akciğerler 4 ana işlev yürütürler; 1- Akciğer ventilasyonu 2- Alveol ile kan arası gaz değişimi 3- Kan ve dokular arası gaz değişimi 4- solunum regülasyonu

Akciğerlerin gaz değişimini sağlayabilmesinde bazı basınçlar görev alır;

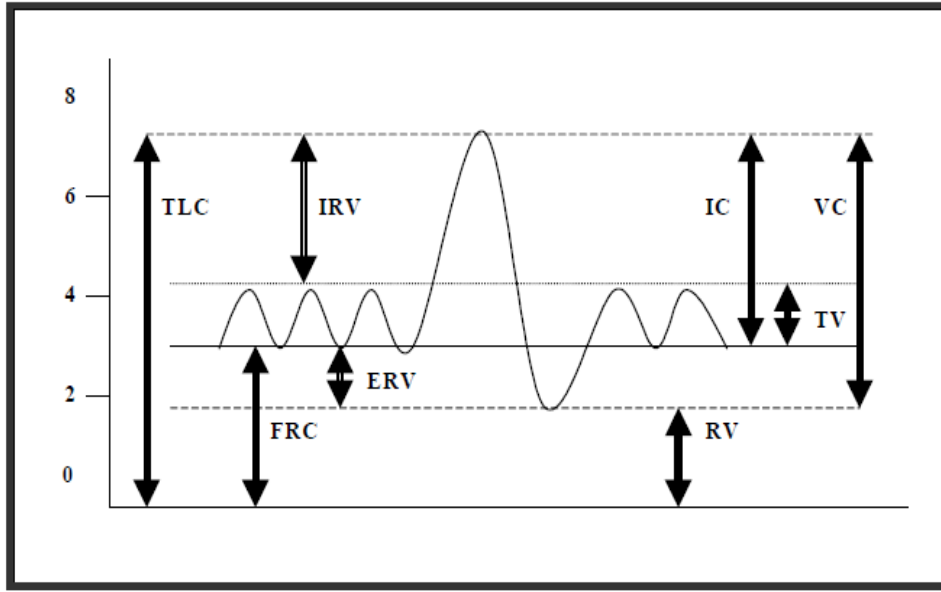
- 1- Plevral basınç: Plevral zarlar arasındaki sıvı basıncıdır. Negatif bir basınçtır ve emici bir kuvvet olarak işlev görür.
- 2- Alveolar basınç: Alveoller içi basınçtır. İstirahat halinde atmosfer basıncına eşittir ve 0 cm H₂O olarak kabul edilir. 1 cm H₂O azalma inspiryum için yeterliyken 1 cm H₂O artma ekspiryum için yeterlidir.
- 3- Transpulmoner basınç: Alveoller basınç ile plevral basınç arasındaki farkıdır. Geri kaçma basıncı olarak da adlandırılır. (20)

Solunum Yolları Fizyolojisi

Solunum yollarının temel fonksiyonu, solunum yollarını açık bırakarak gaz değişiminin sağlanmasıdır. Bunu sağlayabilmek amacıyla büyük ve orta hava yollarında solunum yolu çeperinin tamamını ya da büyük kısmını saran kıkırdak önemli bir görev almaktadır.

Bunun yanında ikinci önemli yapı da kaslardır. Solunum yollarının saran kaslar otonomik sinir sistemi tarafından inerve edilmektedir. Sempatik sinir sistemi B₂ reseptörleri aracılığıyla bu kaslarda dilatasyon meydana getirerek bronkodilatasyona neden olurken parasempatik sinir sistemi bronkokonstriksiyona neden olur. (20)

Akciğerlerin solunum fonksiyonunu yerine getiren volüm ve kapasiteleri aşağıda özetlenmiştir.



Şekil 3: Akciğer kapasiteleri ve volümleri

Akciğer kapasiteleri (21,22)

Vital Kapasite (VC): Derin bir inspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümü olarak tanımlanır, ml veya lt cinsinden ifade edilir.

İnspiratuar Kapasite (IC): Normal ekspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınan maksimum volümdür. VC'nin %75'ini oluşturur.

Total Akciğer Kapasitesi (TLC): Derin inspirasyonun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC): Normal ekspirasyonun bitiminde akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

Akciğer Volümleri (21,22)

İnspiratuar Rezerv Volüm (IRV): Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınan hava volümüdür.

Ekspiratuar Rezerv Volüm (ERV): Normal ekspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür. VC'nin % 25'ini oluşturur

Tidal Volüm (VT,TV): Her bir normal solukla alınan ya da verilen hava volümüdür.

Rezidüel Volüm (RV): Derin ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür.

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Spirometri

Spirometri, solunum sisteminin ventilasyon, diffüzyon ve mekanik özelliklerinin incelenmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir. Burada burun bir mandalla sıkıştırıldıktan sonra kişi spirometri borusundan normal soluk alıp verir. birkaç normal inspirasyon ve ekspirasyondan sonra istirahat seviyesinde yani ekspiryum sonunda kişiden alabildiği kadar derin bir nefes alması ve sonrasında aldığı havayı yavaşça ve kesintisiz olarak dışarı vermesi istenir. Bu uygulama ile RV, FRC ve TLC dışındaki volüm ve kapasiteler hesaplanır.

Başlamadan önce olguların yaşı cinsiyeti ve boyu mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların etnik kökeni de spirometrik değerlerin % 10 oranında değişmesine neden olabilmektedir. Hastalar mutlak rahat bir ortamda olmalı, sigara içimi, egzersiz ve bronkodilatör alıp almadığı önceden irdelenmelidir. Olgular mümkünse oturtulmalıdır çünkü düşük de olsa senkop riski bulunmaktadır ve bu durum ayaktaki olgularda daha fazla olmaktadır. (7)

Kullanılan spirometre; ± 15 sn volüm limitleri içinde ölçümü yapabilmeli, ± 8 L volümleri $\pm 3\%$ ya da ± 0.050 L doğrulukla ölçebilmeli, 14L/sn akım hızında toplam direnç $< 1.5 \text{ cmH}_2\text{O/L/sn}$ olmalı ve spirometre ve hasta arasında yer alan tüm parçaların toplam direnci ölçülebilmelidir. (23)

Akciğer kapasiteleri ve volumleri hakkında solunum fizyolojisi bölümünde ayrıntılı bilgi verilmişti Spirometrik değerler hakkında tanımlar aşağıda gösterilmiştir.

Spirometrik Değerler (21,22,24)

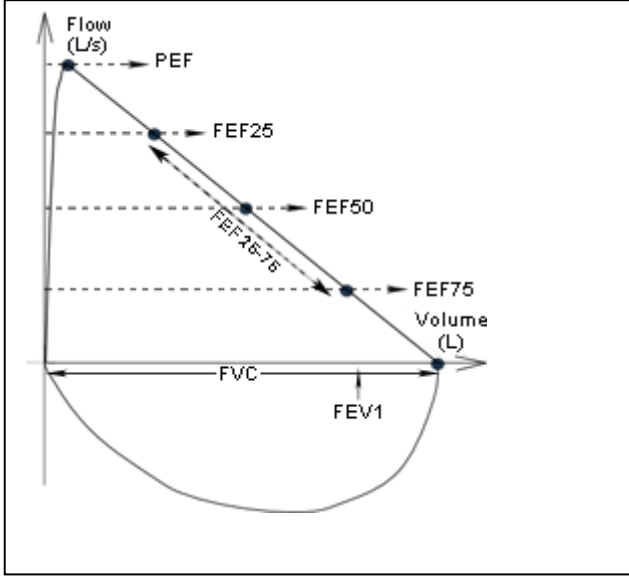
Zorlu ekspirasyon ve inspirasyon sırasında değerlendirilirler.

FVC: zorlu vital kapasitesi; maksimum zorlu eforlu ekspiryumla verilen hava volümü

FEV₁: birinci saniye zorlu ekspiryum volümü; maksimum inspiryum sonrası birinci saniyede verilen hava volümü

FEF_{25-75%}: Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı; Zorlu ekspirasyon ile volümlerin % 25 ila %75'inin atıldığı periyoddaki akım hızıdır

FEV₁/ FVC oranı (Tiffeneau indeksi): Genç sağlıklı kişilerde bu oran %70'in üzerindedir. Akciğerlerin elastik yapısındaki değişikliklerden etkilenmektedir. Obstruktif ve restriktif hastalıklarda etkilenir. Spirometri sonucunda elde edilen değerler obstriktif ve restriktif akciğer hastalıklarının ayırımında kullanılabilir.



Şekil 4: Spirometrik Değerler

Obstriktif akciğer hastalıklarında spirometrik değerlendirme

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) değerlendirmesinde; FEV₁/FVC oranının <%70 ve FEV₁ değerinin <%80 olması obstriktif akciğer hastalıklarının tanısında koyulmasını sağlar. (7,20) FVC değeri normal yada azalmış olabilir.

Küçük hava yolu hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm ise FEF 25-75 dir. FEF 25-75 normal değeri % 80 ve üstü olarak kabul edilmektedir (24).

Resriktif akciğer hastalıklarında spirometrik değerlendirme

GOLD değerlendirmesinde; FVC'nin $< \%80$ olması ve FEV1/FVC normal yada artmış olması restriktif akciğer hastalıkları tanısında kullanılır.(8,22) FEV1 normal yada bir miktar düşüklük gözlenebilir.

Tablo 5'de solunum fonksiyon testlerindeki (SFT) anormal değerlerin klinikteki yorumu görülmektedir.

Tablo 5: Solunum fonksiyon testlerindeki anormal değerlerin klinik anlamları(7)

	Obstrüktif Bozukluk	Restriktif Bozukluk	Miks Bozukluk
FEV1	Azalır	Azalır/N	Azalır
FVC	Azalır/N	Azalır	Azalır
FEV1/FVC	Azalır	N/Artar	Azalır

DLCO

Akciğerlerin solunum fonksiyonlarını yerine getirmesinde üç mekanizmanın rol oynadığından yukarıda söz edilmişti. Akciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için yapılan karbonmonoksit diffüzyon testi de bu komponentlerden biri olan diffüzyon fonksiyonunu ölçme esasına dayanmaktadır. Buradaki amaç akciğerlerdeki alveollar ve kapiller arası gözlenen pasif gaz geçişini değerlendirmektir. (25)

DLCO çeşitli yöntemler uygulanarak ölçülebilmektedir. Bunlar tek nefes yöntemi, nefesler arası DLCO yöntemi, çoklu nefes DLCO yöntemidir. Bu yöntemler arasında en çok tercih edilen ve en çok kullanılan yöntem tek- nefes DLCO yöntemidir. (25)

Tek Nefes Yöntemi: Hasta önce oturtulur ve bir süre dinlendirilir. Burada önemli nokta hastanın dik oturtulmasıdır. Bir aparat yardımıyla hasta solutulur ve bilgisayar yardımıyla monitorize edilir. Hastaya önce normal nefes alıp vermesi söylenir. Ardından derin bir inspiryum ve ardından ekspiryumla akciğerlerdeki hava boşaltılır ve derin inspirasyonla gaz karışımı hastaya inhale ettirilir. Bu gaz karışımı genellikle %0.3 metan veya %5 neon veya %1-10 helyumdan oluşmaktadır. Denek bu gaz karışımını 2.5 saniyeden kısa

sürede çekmeli ve 10 saniye boyunca içinde tutmalıdır. Burada önemli olan noktalardan bir tanesi doğru gazın kullanılmasıdır. Gaz flow sensörler aracılığı ile kalibre edilerek hastaya verilir. Yine inspiryum ve ekspiryumda aparattan geçen akım bir transducer yardımıyla ölçülerek monitorize edilir., ardından hastaya hızlı bir nefes verilir ve çıkan gaz karışımı tekrar değerlendirilerek sonuçlandırılır. Bu gaz karışımının ekspiryum havasındaki ilk 750 cc anatomik ve mekanik ölü boşluktan geldiği için atılır Sonraki 750 mL hava toplama balonuna alınır. (25,26)

Yukarıda tanımlanan aşamalarda hasta gerek inspirasyon gerek nefes tutma ve gerekse ekspirasyon fazlarında basamaklar oluşturacak şekilde nefes alıp vermemelidir

DLCO yönteminin değerlendirilmesi için uluslararası çalışmalar sonucu elde edilen verilen ortalamasının alınmasıyla oluşturulan prediktive değerler kullanılır. Bu değerler hastanın yaşı cinsiyeti ve boyu göz önünde bulundurularak düzenlenmiştir. (25,26)

DLCO, alveoler gazdan karbonmonoksit emilmesini ifade ettiği için test sırasında alveoler hacmin de hesaplanması gerekir. Kapalı bir sistemde gaz dilüsyon yöntemiyle sistemin toplam hacmi bulunup bundan rezidüel volüm ve ölü boşluk hacimleri çıkartılarak alveoler volüm (VA) hesaplanabilir(25)

Günümüzde her bir alveolün difüzyon kapasitesini ölçebilecek bir teknoloji olmadığından her iki akciğerin toplamına denk gelen difüzyonu (DLCO) ölçüp değerlendirmekteyiz.

Klinik olarak bu testlerin yorumlanması kardiyopulmoner hastalıkların tanı ve takibinde önemli yer tutmaktadır. Obstruktif akciğer hastalıkları restriktif akciğer hastalıkları pulmoner damar hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklarda DLCO değişiklikleri gözlenmektedir.(27)

İnterstisyel akciğer hastalıkları (26,27)

İnterstisyel akciğer hastalığı, histolojik düzeyde interstisyum, alveol duvarı ve vasküler yapıların inflamatuvar hücreler ve fibroze sekonder etkilenmesi ile giden bu nedenle alternatif olarak difüz infiltratif akciğer hastalığı teriminin kullanılması önerilen bir hastalık grubudur (28) Kronik interstisyel akciğer hastalıkların erken döneminde DLCO da azalma gözlenir.Bu dönemde PAAG'de değişiklik saptanmamasına rağmen DLCO'da azalma gözlenir. Bu erken dönemde hastaların hava-kan bariyerlerinde inceltme gözlenir ve kapillerin

sayısında azalma gözlenir. Bunun yanında idiyopatik pulmoner fibrozis, romatoid artrit, skleroderma, SLE gibi romatolojik hastalıkların pulmoner tutulumları, hipersensitivite pnömonisi gibi durumlarda da DLCO miktarında azalma gözlenir. DLCO intrinsek restriktif akciğer hastalıklarının, ekstresek olanlardan ayırmada kullanılan önemli bir testtir. DLCO’da azalma intrensek hastalıklarda görülürken, akciğer volümleri azalmasına rağmen DLCO’nun normal olması obezite, nöromuskuler hastalıklar ve kifoskolyoz gibi restriktif hastalıklarda gözlenir.

Obstrüktif akciğer hastalıkları(26,27)

Alveoler yüzeyin azalması ile giden akciğer hastalıklarında özellikle amfizemde DLCO düşüklüğü saptanır. Bunun yanında DLCO’da azalmanın FEV1 de azalma ile birliktelik göstermesi kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında da gözlenir.

Pulmoner vasküler obstrüksiyon(27)

Pulmoner damar tıkanıklarında da DLCO’da azalma gözlenir.Özellikle Pulmoner embolide ve kronik hemodiyalize bağlı gelişen vaskuler patolojilerde bu değişiklik gözlenir.

Kardiyovasküler hastalıklar(27)

Pulmoner vasküler direnç normal düzeylerdeyken DLCO değişiklikleri pulmoner kapiller kan akımı değişikliklerine göre değişebilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara bağlı DLCO’da azalma gözlenmesi ise pulmoner stenoz ve sistemik venodilatasyona bağlı olabilir.

D. KANSERLİ HASTALARDA GELİŞEN SOLUNUM SİSTEMİ BOZUKLUKLARININ FİZYOPATOLOJİSİ

Çocuk ve adölesan çağı kanseri nedeniyle sağaltım gören hastalarda solunum sisteminde geç dönemde ciddi komplikasyonlar gözlenmektedir. Hastanın tanı yaşı (<2 yaş), kanser tipi, tanıda solunum sistemi tutulumunun varlığı, özellikle hastaya uygulanan kemoterapiler, toraksa uygulanan RT ve cerrahi geç dönemde pulmoner sorunların oluşmasında etkili, önemli etmenlerdir. Ayrıca hastanın önceden bilinen solunum sistemi hastalıklarının varlığı (atopi astım v.b.) sağaltım sürecinde gelişen ciddi pulmoner sorunlar (akciğer enfeksiyonları, akciğer embolisi v.b.) ve daha uzun izlemde hastanın yaşamında

karşılaştığı dış etmenler (aktif yada pasif sigara içiciliği) de önceden gelişebilecek solunum komplikasyonlarını olumsuz etkilemektedir.(4) Solunum sistemi bozuklukları oluşturabilecek etmenlerin başında kemoterapiler önemli yer tutar.

Bazı KT' ilaçların tek başına veya RT ile eş zamanlı verilmesi vasküler endotel hücre metabolizasyonunda değişkenlikler oluşturur. Özellikle bazı KT'ler akciğer parankim endotel hücrelerinde birikerek inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Kronik akciğer hastalığı gelişiminde en önemli olay pulmoner fibrozisdir. Fibrozis gelişimindeki önemli risk faktörleri olarak; Bleomisin, alkilleyiciler (siklofosamid-CYC, ifosfamid – İFO), vinkristin, adriamisin ve metotreksat gibi KT'lerin kullanımı yanı sıra, olgunun böbrek fonksiyonlarının bozuk olması, yüksek konsantrasyondaki O₂ inhalasyonu ve sigara içimi sayılabilir (4,29). Hayvan modelleri baz alındığında pulmoner fibrozisin patogenezinde angiogenez ön planda yer almaktadır (30,31). Kan plazma konsantrasyonlarına bakıldığında angiogenezi uyaran sitokinlerin “İL1 TNF α endotelin 1” seviyelerinde artış olduğu gözlenmiştir. Angiogenez, fibroproliferasyon ve ekstrasellüler matrikse kollajen depolanmasına neden olarak fibrozis oluşumunu hızlandırır. (4,31,32).

Hastalar genellikle asemptomatik olmalarına rağmen semptomatik hastalarda kuru öksürük, ral ve dispneye kadar ilerleyen klinik gelişebilir. Akciğer görüntülemesinde erken fazda diffuz tutulum olabileceği gibi bazı KT'lere bağlı retiküler ve nodüler patern görünümü olabilir. Pulmoner fonksiyonlarda bozukluk, değişik paternde solunum fonksiyon testlerinin incelenmesi ile saptanabilir (29) Özellikle KT alan hastalarda solunum fonksiyon testlerindeki erken bozukluk, difüzyon kapasitelerinde azalma şeklinde belirtilmektedir. Yapılan bazı prospektif çalışmalarda DLCO'nun klinik olarak pulmoner etkilenme görülen hastaların erken tanı yöntemi olarak kullanılabileceği şeklindedir (29).

Gallium 67 sintigrafisi ve bronkoalveolar lavajda kullanılan ileri tekniklerden bazılarıdır. Gallium 67 sintigrafisi ile hastaların akciğer grafisinde patoloji görülmediği erken dönemlerde de akciğer hasarlanması görülebilmektedir. Bronkoalveolar lavaj erken ilaç reaksiyonların özellikle patolojik değerlendirmesi amacıyla kullanılabilen diğer bir tanı yöntemidir. (29). KT'e sekonder gelişen pnömoninin tanısında kullanılan yararlı bir yöntem de bilgisayarlı tomografi (BT)'dir (33)

Çocuk- adölesan çağı kanserlerinde kullanılan KT'lerin birçoğu akut ve geç dönemde solunum sisteminde ciddi ve/veya hayatı tehdit eden yan etkilere neden olmaktadır.

Kemoterapi alan hastaların % 20 kadarında pulmoner toksisite geliştiği belirtilmiştir. Bu bozukluklar ilk kez 1960'lı yıllarda busulfan ile ortaya konulmuştur. Ardından bleomisin, metotreksat, siklofosfamid, gibi ajanların pulmoner toksik etkisi gösterilmiştir (29)

KT'ye bağlı akciğer dokularında sitolojik atipi ile kendini gözlenir. Bazı hastaların patoloji örneklerinde atipik tip- 2 pnömositler gösterilmiş, bu hücrelerde anormal görünüme rağmen, nükleus/sitoplazma oranı ve mitoz sayısının normal olduğu, bu patolojik görünümün KT'ye bağlı gelişen akciğer hasarlanması için tanı koydurucu olmadığı vurgulanmıştır (29).

Gelişen patolojik bulgulara paralel olarak ortaya çıkan klinik bulgular produktif olmayan öksürükten dispneye kadar giden özellikte olabilir. Hastaların izleminde ilerleyen süreçte akciğer grafilerinde diffüz infiltratif paterne kadar ilerleyen patolojik görünüm gözlenebilir. Erken ilaç reaksiyonlarında ise akciğer grafisinde ayrıca miks alveoler-interstisyel tutulum gözlenir. Ancak bu görüntüler kesin tanı koydurucu değildir (34).

Bleomisin:

Bleomisin KT'ye bağlı akciğer toksisitesi özelliği en iyi bilinen ve en iyi açıklanan ajandır. Bleomisin alan hastaların yaklaşık % 20'sinde solunum fonksiyon testlerinde ve akciğer grafilerinde anormal bulgular saptanmıştır (29). Bleomisini metabolize eden "bleomisin hidrolaz" enzim düzeyi akciğerlerde düşük düzeydedir. Yeterince metabolize olamayan bleomisin damar endotel hücrelerinde birikir ve inflamatuvar bir yanıt oluşturarak, fibroblastlarda artışa ve sonucunda fibrozise neden olur(35). Yukarıda sözü edilen fibrozisi arttıran tüm faktörlerinde eklenmesi bleomisinin oluşturacağı riski daha da artırır. Bleomisine bağlı fibrozis genelde doza bağlı oluşmaktadır. Ciddi- kalıcı restriktif akciğer bulguları > 200 U/m²'de ortaya çıkmakta, doz > 400 U/m²'de bu risk % 10 ve mortalite ise % 1-2 olarak belirtilmektedir. Doz; 200-400 U/m² iken fibrozis riski % 3-5 orandadır. < 200 U/m² dozlarda genelde geri dönüşümlü asemptomatik SFT bozukluğu gösterilmiştir(36).

Bleomisin ile ilişkili akciğer sorunları şunlardır;

- İntersitisyel pnömöni,
- Bronşiolitis obliterans organize pnömöni (BOOP) (akciğerde tümör metastazını taklit eden nodüler lezyonlar ve organize pnömonit ile birlikte görülen bronşiolitis obliterans)
- Eozinofilik hipersensitivite, Pulmoner veno- okliziv hastalık
- Pulmoner fibrozis ve Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS)

Bleomisin alan hastalarda akciğer bulgularındaki kötüleşmeyi gösteren en önemli test DLCO'daki progresif azalma olarak gözlenmektedir. Ayrıca gelişen pnömoninin saptanmasında BT'de yardımcı olmaktadır (35). Böyle hastaların izleminde fibrozis gelişmeden önce hastalardaki hasarın belirlenmesi ve erken önlemlerin alınmasının önemi vurgulanmıştır (29).

Alkilleyici ajanlar

Alkilleyici ajanlar başta carmustine olmak üzere pulmoner fibrozise neden olur. Bu hasarlanma doza bağımlıdır ve 600 mg/m² üstü verilen carmustine dozları en önemli risk faktörüdür.(37)

Siklofosfamid

CYC çoğu hematolojik ve solid tümör protokolünde yer almaktadır. CYC bağlı gelişen akciğer hasarı; dispne, ateş, öksürük, gaz değişim anormalliği, parankimal infiltrasyon ve plevral incelmeye ile kendini gösterir. CYC bağlı görülen hasar iki şekilde prezente olur. İlk önce gelişen erken dönem pnömonittir. 1-6 aylar arasında gelişir. (38). CYC bağlı gözlenen geç etkilenmeler ise aylar-yıllar arasında gelişmektedir. Progresif akciğer hasarı ve plevral kalınlaşma ile karakterizedir. (29,38)

İfosfamid

İfosfamid(İFO) birçok solid tümörün tedavisinde kullanılan alkilleyici bir ajandır. İFO, CYC'e göre akciğerlere daha az toksik olmasına rağmen yüksek dozlarda ve uzun tedavilerde akciğer toksisitesi gelişebilmektedir Akciğerler üzerinde ciddi interstisyel pnömonit tablolarına neden olabilmektedir. (39,40)

Hem CYC, hem de İFO'nin kümülatif yüksek dozlarda kullanımının geç dönemde SFT'de bozukluğa neden olduğu ve bunun restriktif bozukluk ve DLCO'da azalmalar şeklinde daha sık gözlemlendiği belirtilmektedir(41,42,43).

Radyoterapi

Akciğer radyasyona en duyarlı organlardan bir tanesidir. RT'e bağlı oluşan hasar radyoterapi uygulanan akciğer volümüne total radyasyon dozuna ve fraksiyonel doza bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Radyasyona bağlı gelişen akciğer hasarı akut ve geç dönem

olarak iki kısımda incelenir. Erken faz hasarlanma 2-6 ay arasında başlar.(6) Geç faz ise aylar ile yıllar arasında gelişebilir ve fibrozis ile karakterizedir. Genellikle asemptomatiktir, semptomatik olanlarda ön planda dispne ve non-produktif öksürük gelişir. Yapılan çalışmalarda toraksa radyoterapi alan hastalarda AC volümünde azalma dinamik kompliansın ve göğüs duvarının bozulduğu gösterilmiştir. Radasyona bağlı pulmoner fibrozis, interstisyel pnömoni, restriktif ve obstruktif akciğer hastalıkları, oksijen bağımlılığı, amfizem, tekrarlayan pnömoni, kronik öksürük, nefes darlığı, egzersiz intoleransı, anormal göğüs duvarı gelişimi görülmüştür. (4,44,45)

Anormal akciğer grafi bulguları ve restriktif akciğer hastalıkları radyoterapi alan hastalarda % 30 oranında gözlenir. Bu arada RT'nin uzun dönem etkilerinden bir tanesi de akciğer kanseri gelişme riskindeki artıştır.(45)

Terapotik irradasyona bağlı gelişen akciğer hasarı alveoller ve havayollarındaki bozulma sonucudur. Parankimal değişikliklere bağlı erken dönemde alveoller hücrelerde deskuamasyon, hyalin membran gelişiminde ve mukus sekresyonunda bozukluk saptanabilir. Radyasyon zedelenmesinin geç dönem bulguları progresif alveolar septa fibrozisi ve buna bağlı olarak konnetif doku obliterasyonu ve alveollar kollaps ile karakterizedir.(46) Radyoterapinin direk etkisine bağlı olarak gelişen damar zedelenmesi de sitokin üretimini uyarak septal fibroblastları arttırmakta ve bunun sonucunda kollajen üretiminde artma ve fibrozis gelişir.(44).

RT proliferasyon ve alveolar maturasyonda duraklamaya neden olarak kronik solunum yetmezliğine yol açabilir. Aynı zamanda surfaktan sentezinden sorumlu tip 2 pnömosit hasarı radyoterapinin akciğer hasarlanmasında önemli rol oynar. Surfactan sentezindeki bozulmaya bağlı olarak alveolar yüzey tansiyonu ve kompliansında azalma gözlenir. Bu durum akciğer volumlerinde düşme ile kendini gösterir ve klinik olarak DLCO kapasiteleri azalır (44).

Yapılan çalışmalarda uzun dönemde radyasyonun akciğer volümünde azalma, akciğer kompliansında azalma ve difüzyon kapasitesinde düşmeye yol açtığı bildirilmiştir(44,45). Çocukluk çağında hızlı akciğer büyüme periyodu olması nedeniyle radyoterapi akciğer büyümesi üzerine de etkilidir. Havayollarının gelişimi gestasyonel çağda olur. Sayı olarak artma olmasa da çocukluk çağında havayollarının gelişimi devam eder. Alveollerin gelişimi ise en fazla hayatın ilk iki yılı içinde gerçekleşir.(17) Nadir de olsa 2 yaş altında akciğere RT alan olgularda, alveolar gelişimin bozulacağı gösterilmiştir(44)

Önceden belirtildiği gibi uygulanan özellikle pulmoner (veya daha az torakal) RT'nin total ve fraksiyone dozu da önemlidir. İzlemede 30 Gy üstünde ve total akciğerin %50 sine radyoterapi alan hastaların % 5-15 oranında semptomatik oldukları ve öksürük ve dispne ile başvurdıkları belirtilmiştir(45,47). Bununla birlikte küçük yaşta sadece RT uygulaması veya KT ile birlikte verilmesi, ailede atopi öyküsü olması ve sigara ile etkilenme radyasyon pnömonisi gelişimini kolaylaştıran diğer risk faktörleri arasında sayılabilir.(4)

Torakal veya pulmoner RT uygulanan olgularda sıklıkla DLCO'da % 60 oranında azalma olduğu (4,37), FVC'de anlamlı düşmeler saptandığı ve restriktif ve obstrüktif bozukluklar geliştiği bildirilmiştir(44,45)

Diğer

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrası da hastalarda restriktif ve obstrüktif değişiklikler gözlenebilmektedir. HKHN ve buna bağlı gelişen graft versus host hastalığının, bronşiolitis obliterans ve kronik bronşektaziye neden olabileceği bildirilmektedir (46).

Torakal cerrahi uygulamalardan; pulmoner lobektomi, metastazektomi ve pulmoner rezeksiyonun solunum fonksiyonlarında ciddi bozukluğa yol açabileceği gösterilmiştir.(47).

Gelişen geç dönem solunum komplikasyonlarının nedenleri arasında; tekrarlayan enfeksiyonlar, altta yatan solunum yolu hastalıkları genetik yatkınlık gibi dış nedenler de bulunmaktadır. Hastaların geç dönem komplikasyonlar açısından; anamnezlerinin bu yönden irdelenmeleri çok önemlidir.(4).

Çocuk ve adölesan kanserlilerin sağaltım sonrası solunum sisteminin değerlendirilmesinde, semptomatik olmalarına bakılmaksızın, solunum fonksiyon testleri mutlaka yapılmalı; SFT'de obstrüktif veya restriktif bozukluklar veya difüzyon kapasitesinde azalma saptanması halinde, ileri yaşamlarında çok ciddi sorunlarla karşılaşabileceği göz önünde bulundurularak, olguların multidisipliner izlemleri planlanmalıdır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM:

Bu olgu – kontrol çalışması Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D: Çocuk onkoloji B.D. tarafından kanser tanısıyla sağaltımı yapılan ve tamamlandıktan sonra remisyonda en az 3 yıldır izlenen 7 yaş ve üzerinde 50 olgu ve benzer yaş dağılımında olacak şekilde 40 sağlıklı kontrol olmak üzere 90 olgunun katılımı ile yapıldı.

Çalışma için Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan 983/3087 sayısı ile izin alındı.

Hem çalışma olguları, hem de kontrol grubunda 18 yaşından küçük olanların ailelerinden, 18 yaş üstündekilerin kendilerinden çalışmanın özellikleri anlatılarak onam alındı.

Çalışma ve kontrol grubundaki çocuk ve genç erişkinlerden özellikle solunum sistemine yönelik anamnez bilgileri sorgulandı. Fizik bakı, spirometrik solunum fonksiyon testleri ve DLCO ölçümleri yapıldı. Sadece çalışma grubundaki olgulara PAAG çekildi Burada patolojik bulgu saptananlar ileri tetkik olarak BT'e yönlendirildi.

Olguların kanser tipi, tanı yaşları, pulmoner tutulum varlığı, uygulanan kemoterapiler, özellikle alkilleyiciler (ifosfamid, siklofosfamid, bleomisin), toraksa uygulanan RT ve cerrahi işlem sağaltım süresinde geçirilen ciddi pulmoner sorunlar(enfeksiyonlar, infarkt vb) sağaltım bitirilmesinden sonra geçen süreç, olgu izlem dosyalarından kaydedildi. Ayrıca ayrıntılı olarak kanser öncesi bilinen bir akciğer hastalığı varlığı, sonraki yıllarda görülen akciğer sorunları, sigara içimi(pasif-aktif) sorgulandı

Solunum fonksiyon testleri (spirometri-DLCO) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D. Solunum Fonksiyon Testleri Laboratuarında V-max spectra 22 ile gün içerisinde tek bir laborant tarafından uygulandı. Olgular test öncesi en az 5 dakika dinlendirildi, test dik oturur pozisyonda yapıldı. Test sırasında yumuşak mandalla hastaların burun delikleri kapatıldı, hasta ve kontrol grubuna yapacakları manevralar anlatıldıktan sonra üç kez test tekrarlandı ve en iyi sonuç gerçek sonuç olarak kabul edildi.

Spirometrik testlerinin değerlendirilmesi Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) kriterlerine göre aşağıdaki tablo 3'de belirtildiği şekilde yapıldı.

Hastaların PAAG'leri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji A.D. Pediatrik Radyoloji Bilim Dalı Laboratuvarında siemens aristos fx plus ile çekildi. Tüm grafiler o bilim dalının ilgili öğretim üyesi tarafından yorumlandı.

Bu çalışma Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma projesi (BAP) Komisyonu (proje no: 2012-TIP-002) tarafından ekonomik olarak desteklendi.

Verilerin Değerlendirilmesi ve İstatistiksel Analizler:

Verilerin analizi SPSS (Statistical Program for Social Sciences) 17.0 sürümü ile yapıldı. Kikare test, One way anowa, independent–samples t test, binary logistic test uygulandı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi $(p) < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

OLGU GRUBU GENEL ÖZELLİKLERİ

Olgu grubunu 16 Akut lösemi [14 Akut lenfoblastik lösemi(ALL),2 akut myeloblastik lösemi (AML)], 15 lenfoma (8 non Hodgkin lenfoma (NHL), 7 Hodgkin hastalığı (HH), 10 kemik ve yumuşak doku tümörü(K-YD tm), 4(santral sinir sistemi tümörü) SSS Tm ve 5 diğer solid tümörler oluşturdu. Tanı yaşları 1-17 olup ortalama 11.5 yaş olan olguların çalışmaya alınma yaşları ise 10 ila 34 yıl olup ortalama 19.5 yaş idi

Tablo 6: Çalışmaya Katılan hastaların Genel Özellikleri

Parametreler/Değişken	Değer
N	50
Tanı yaşı (yıl) (Ortanca) (min-maks)	11,5(1-17)
Yaş (yıl) (Ortanca)(min-maks)	19,5 (10-34)
Cinsiyet	
Erkek	29 (% 58)
Kız	21 (% 42)
Kanser Tanı	
ALL	14 (% 28)
AML	2 (% 4)
NHL	8 (% 16)
HH	7 (% 14)
SSS TM	4 (% 8)
KEMİK (Osteosarkom ve Ewing ailesi tm)	7 (% 14)
YUMUŞAK DOKU Tm	3 (% 10)
WILMS Tm	1 (% 2)
NÖROBLASTOM	1 (% 2)
GERM HÜCRELİ Tm	1 (% 2)
NAZOFARENKS Ca	2 (% 4)
Sağaltımdan sonraki izlem süresi (ay) (Ortanca)(min-maks)	96 (36-260)

Çalışmaya katılan olgu grubunun ayrıntılı dökümü tablo23 görülmektedir.

KONTROL GRUBU GENEL ÖZELLİKLERİ

Sağlıklı kontrol grubu 11 - 30 yaş arasında (ortanca 21 yaş) solunum sistemi yönünden bilinen hastalığı olmayan, tıp fakültesi öğrencileri ve çocuk sağlığı polikliniğine başvuran 40 çocuk- genç erişkin sağlıklı gönülden oluştu. Bu grubun 25'i (%62,5) erkek 15'i (% 37,5) kızdı (Tablo 2). Olgu ve kontrol grubunun bu özellikleri farklı değildi ($p>0.05$).

İki olguda atopi öyküsü saptandı. Kontrol grubunda atopi öyküsü bulunmamaktaydı. Olgu ve kontrol grubunda birer kişinin sigara içtiği görüldü. Olgu ve kontrol grubunun fizik bakılarında patoloji saptanmadı.

Çalışma olguları ve kontrol grubunun SFT değerlendirmesi

A) Çalışmaya alınan olgular sağaltımı tamamlandıktan ortalama 96 ay (36-260 ay) sonra geç dönem solunum komplikasyonları açısından değerlendirmeye alındı.

a. SFT'den elde edilen sonuçlar tablo 2'deki değerlendirme kriterlerine göre yapıldı (Tablo 4)

b. Ayrıca PAAG'leri (1 olgu dışında) çekildi

B) Sağlıklı kontrol grubunda SFT ölçüldü

Tablo 7: SFT değerlendirme kriterleri

FEV1 < 80% FVC < 80% FEV1/FVC > 70	}	RESTRIKTİF BOZUKLUK
FEF 25-75 < 80%	}	KÜÇÜK HAVA YOLU BOZUKLUĞU
DLCO < 75%	}	DİFFÜZYON BOZUKLUĞU
FEV1 < 80% FVC N/↓ FEV1/FVC < 70	}	OBSTRİKTİF BOZUKLUK

Tablo 8: Çalışma Grubunun SFT ve PAAG sonuçları

No	FEV1	FVC	FEV1/FVC	FEF25-75	DLCO	PAAG	Bozukluk
1.	103	104	83	80	99	N	N
2.	100	89	84	112	70	Hava hapsi	DB
3.	72	67	90	59	122	Peribronşial kalınlaşma	RB-KHYB
4.	92	89	90	75	74	N	KHYB-DB
5.	101	102	84	99	131	N	N
6.	88	82	92	108	91	N	N
7.	107	128	71	75	94	N	KHYB
8.	114	115	85	104	118	N	N
9.	114	97	99	66	114	N	KHYB
10.	98	100	84	87	79	N	N
11.	55	53	88	48	95	İnterstisyel tutulum	RB-KHYB
12.	112	115	84	76	132	N	KHYB
13.	107	101	88	93	95	N	N
14.	96	93	88	116	101	N	N
15.	100	101	87	89	74	N	DB
16.	99	95	92	108	85	N	N
17.	114	114	85	85	104	N	N
18.	91	88	91	80	67	N	DB
19.	103	97	87	86	115	N	N
20.	86	79	92	66	84	N	RB-KHYB
21.	113	114	85	139	113	N	N
22.	96	96	84	83	97	N	N
23.	106	105	88	96	118	N	N
24.	96	86	95	90	72	N	DB
25.	97	87	94	87	93	N	N
26.	90	95	80	79	91	N	KHYB
27.	135	125	92	151	115	N	N
28.	110	113	81	79	105	N	KHYB
29.	109	100	90	91	120	N	N
30.	94	80	97	102	104	N	N
31.	97	91	89	74	119	N	KHYB
32.	80	86	79	60	74	Amfizem	KHYB- DB
33.	68	68	88	51	78	N	RB-KHYB
34.	83	84	87	73	75	N	KHYB
35.	102	97	92	93	95	N	N
36.	108	107	87	100	82	N	N
37.	94	112	71	58	77	N	KHYB
38.	110	108	86	109	-	N	N
39.	97	100	84	79	89	N	KHYB
40.	77	83	81	63	83	N	RB-KHYB
41.	89	93	81	73	76	N	KHYB
42.	94	88	94	96	110	N	N
43.	95	95	86	43	-	N	KHYB
44.	116	104	96	96	66	N	DB
45.	125	115	93	75	100	N	KHYB
46.	102	87	97	103	52	N	DB
47.	93	91	89	98	74	N	DB
48.	113	104	91	94	107	N	N
49.	111	101	92	125	92	N	N
50.	103	99	84	84	87	N	N

Tablo 9: Kontrol grubunun SFT'leri sonuçları

No	FVC	FEV1	FVC/FEV1	FEF25-75	DLCO	Bozukluk
1.	111	105	80	90	84	-
2.	102	99	81	81	88	-
3.	105	106	85	94	106	-
4.	91	90	86	94	87	-
5.	107	104	85	86	92	-
6.	124	131	92	123	96	-
7.	90	88	82	80	91	-
8.	107	105	86	91	79	-
9.	118	99	70	61	92	KHYB
10.	111	113	86	109	96	-
11.	97	102	88	115	102	-
12.	125	116	77	91	97	-
13.	93	100	90	112	95	-
14.	108	105	85	101	91	-
15.	100	107	93	108	93	-
16.	108	103	81	89	83	-
17.	89	90	86	86	110	-
18.	95	95	87	101	71	DB
19.	86	97	95	102	85	-
20.	98	102	88	73	122	KHYB
21.	103	120	98	110	102	-
22.	93	95	85	69	109	KHYB
23.	81	79	82	48	82	RB +KHYB
24.	115	117	84	90	121	-
25.	115	126	94	117	101	-
26.	95	98	87	86	98	-
27.	111	103	80	58	100	KHYB
28.	101	108	88	92	117	-
29.	123	114	77	82	167	-
30.	87	92	89	67	96	KHYB
31.	101	103	90	95	84	-
32.	119	123	90	141	77	-
33.	109	101	81	79	80	KHYB
34.	113	95	74	68	107	KHYB
35.	86	91	92	89	80	-
36.	124	114	78	99	97	-
37.	108	103	82	87	139	-
38.	97	106	92	124	98	-
39.	97	99	86	95	113	-
40.	93	98	89	105	85	-

Tüm olguların % 52'inde (26/50) SFT sonucuna göre KHYB, DB ve kombine tipte (KHYB+ RAH KHYB+DB patolojileri saptandı (tablo 10)

Tablo 10: Olgu ve kontrol grubunda saptanan patolojik SFT kriterlerine göre belirlenen bozukluklar

	Hasta	p:0.007	Kontrol
KHYB	12(%24)		7 (%17.5)
DB	7(%14)		1(%2.5)
Kombine	7(%14)		1(%2.5)
RB+KHYB	5		1
DB+KHYB	2		

Tablo 11: PAAG’de bozukluk saptanan hastaların genel özellikleri

No	Tanı yaşı	Tanı	Pulmoner tutulum	Uygulanan sağıaltım			pulmoner sorun *	PAAG	SFT
				KT		RT			
				İFO Doz/m2	CYC Doz/m2				
2	11	HL	+	-	2 gr	+	+	Hava hapsi	DB
3	6	HL	+	-	4 gr	+	+	Peribronşial kalınlaşma	RB-KHYB
11	2	ALL	-	-	5 gr	-	+	İnterstisyel tutulum	RB-KHYB
32	15	NF Ca°	-	-	-	-	+	Amfizem	KHYB- DB

* Sağıaltım sürecinde

° Nazofarinks kanseri

Tablo 12: Radyoterapi alan olguların genel özellikleri

No	Tanı yaşı	Tanı	Pulmoner tutulum	Uygulanan sağıaltım			pulmoner sorun	PAAG	SFT
				KT		RT			
				İFO Doz/m2	CYC Doz/m2				
2	11	HH	+	-	2 gr	+	+	Hava hapsi	DB
3	6	HH	+	-	4 gr	+	+	Peribronşial kalınlaşma	RB-KHYB
4	15	HH	+	-	2 gr	+	+	N	RB-KHYB

* Sağıaltım sürecinde

Tablo 13: Olgu Grubu Ve Kontrol Grubu Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
FVC	olgu	50	96,4600	14,30457	53,00	128,00	0,015
	kontrol	40	103,4000	11,73817	81,00	125,00	
FEV1	olgu	50	99,1000	14,13528	55,00	135,00	0,103
	kontrol	40	103,5500	10,75830	79,00	131,00	
FEV1/FVC	olgu	50	87,5400	5,81416	71,00	99,00	0,107
	kontrol	40	85,5250	5,87471	70,00	98,00	
FEF25-75	olgu	50	87,1200	21,50998	43,00	151,00	0,245
	kontrol	40	92,2000	19,04946	48,00	141,00	
DLCO	olgu	48	93,9167	18,73424	52,00	132,00	0,322
	kontrol	40	97,8250	17,84246	71,00	167,00	

Olgu ve kontrol grubunun SFT değerleri karşılaştırıldığında FEV1, FEF 25-75 ve DLCO değerlerinde anlamlı olmamakla beraber azalma ve FEV1/FVC’de artma gözlenirken, FVC’deki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı idi (p:0,015).

Dört olguda anormal grafi bugusu(Hava hapsi, Peribronşial kalınlaşma, interstisyel tutulum, amfizem) saptadık. Bunların ikisi HH’lı biri ALL’li biri nazofarinks Ca’lıydı. Hepsinde SFT bozuk (1 DB, 3 kombine bozukluk) saptandı. (Tablo11)

Radyoterapi alan olguların özellikleri tablo 11’de görülmektedir. Tümü Hodgkin lenfomalı olgulara mediasten tutulumları nedeniyle ortalama 30 Gy RT uygulanmıştı., Yüksek doz alkileyici ajan almayan bu olgularda, SFT’de belirgin bozukluk gözlemlendi (Tablo 12).

Lösemi + lenfoma (grup A), kemik ve yumuşak doku tümörleri (K-YD tm) (grup B) ve diğer tümörler (grup C) olarak gruplandırılarak SFT’leri arasındaki farklılık değerlendirildi.(Tablo 14)

Tablo 14: Olguların Tanılarına Göre Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

	FVC		FEV1		FEV1/FVC		FEF25-75		DLCO	
Grup	ORTALAMA-SD	P	ORTALAMA-SD	P	ORTALAMA-SD	P	ORTALAMA-SD	P	ORTALAMA-SD	P
B(n:10)	96.7(10.1)	0.760	94.9(10.2)	0.357	84.9(6.4)	0.092	78.7(20.7)	0.399	85.8(11.9)	0.522
C(n:9)	95(13.7)		101.2(18.1)		89.8(5.7)		87.3(22.7)		81.1(17.2)	
B(n:10)	96.7(10.1)	0.984	94.9(10.2)	0.314	84.9(6.4)	0.184	78.7(20.7)	0.160	85.8(11.9)	0.05
A(n:31)	96,8(15.8)		99.8(14.0)		87.7(5.4)		89.7(21.6)		99.7 (18.3)	
C(n:9)	95(13.7)	0.759	101.2(18.1)	0.809	89.8(5.7)	0.306	87.3(22.7)	0.768	81.1(17.2)	0.01
A(n:31)	96,8(15.8)		99.8(14.0)		87.7(5.4)		89.7(21.6)		99.7 (18.3)	

K-YD tm'li olgularda KHYB'luğu (% 60) diğer tümör tiplerine göre, DB ise lösemi- lenfoma grubuna göre anlamlı olmamakla beraber belirgin idi (p:0.05). Bu sonuçlar pulmoner tutulum, torakal cerrahi ve / veya RT uygulanmasının ve de YD alkileyici kullanılması bu olgu grubunda etkili olduğunu bir kez daha gösterdi. Diğer tm'lerde DB'luğu lösemi- lenfoma grubuna göre anlamlı olarak belirgin idi (p:0.01). Lösemi- lenfomalı olgularda ise SFT'de diğer gruplara göre anlamlı bozukluk gözlenmedi (Tablo 14).

Tablo15: Tanı gruplarına göre gözlenen solunum bozuklukları

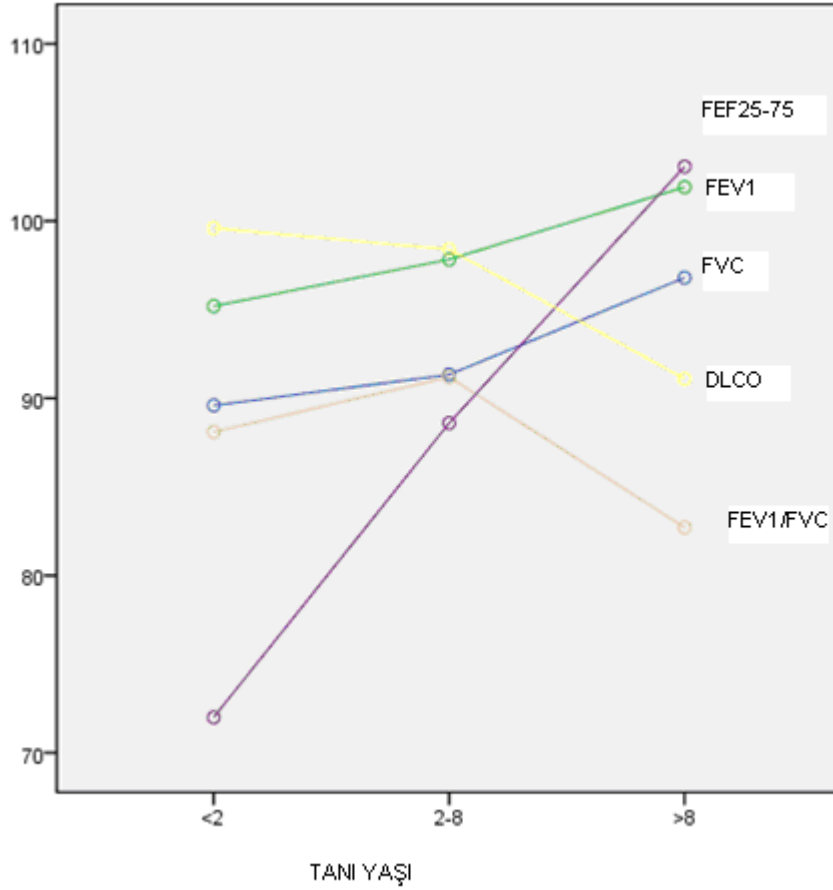
	RB (n, %)	DB (n, %)	KHYB (n, %)
Grup A(n:31)	3 (%9.6)	5 (%16.1)	10 (%32.2)
Grup B(n:10)	1 (%10)	0	6 (%60)
Grup C(n:9)	1 (%11.1)	4 (%44.4)	3 (%33.3)

Olguların tanılarına göre gözlenen solunum bozuklukları tablo 15'de gösterilmiştir.

Tablo 16: Olgu Grubu Tanı Yaşına Göre Solunum Fonksiyonlarının Karşılaştırılması

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
FVC	<2yaş	5	91,8000	23,09112	53,00	115,00	0.448
	>2yaş	45	96,9778	13,29130	67,00	128,00	
FEV1	<2yaş	5	96,2000	25,59687	55,00	125,00	0.634
	>2yaş	45	99,4222	12,72344	68,00	135,00	
FEV1/FVC	<2yaş	5	87,6000	3,36155	84,00	93,00	0.981
	>2yaş	45	87,5333	6,05130	71,00	99,00	
FEF25-75	<2yaş	5	67,2000	20,31502	43,00	86,00	0.027
	>2yaş	45	89,3333	20,67937	51,00	151,00	
DLCO	<2yaş	4	99,2500	11,78629	87,00	115,00	0.558
	>2yaş	44	93,4318	19,26244	52,00	132,00	

2 yaşımdan önce ve sonra tanı alan olguların SFT'leri karşılaştırıldığında 2 yaşımdan önce tanı alanlarda sadece FEF 25-75 değeriindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p:0.027$) Yine bu olgularda FVC'de ve FEV1'de düşüklük yanında, 2 yaş üstünde tanı alanlarda DLCO düşüklüğü gözlemlendi. Bu bozukluklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.(Tablo 16)



Grafik 1: Olguların tanı aldıkları yaşa göre SFT'nin etkilenmesi.

2 yaş öncesi, 2-8 yaş arası ve 8 yaş sonrası tanı alarak sağaltımları yapılan olgu gruplarının SFT açısından etkilenmesi grafik 1'de görülmektedir. FEF 25-75 değerleri özellikle <2yaş tanı alanlarda daha belirgin bozukluk gösterirken, daha ileri yaşlarda tanı alanlarda FEF 25-75 düzeyleri daha yükselme gösterdi. Patolojik olmamakla beraber FVC ve FEV1 değerlerinde de buna benzer bulgular gözlemlendi. Ancak DLCO ve (FEV1/FVC) düzeyleri ileri yaşta tanı alanlarda daha düşük bulundu.

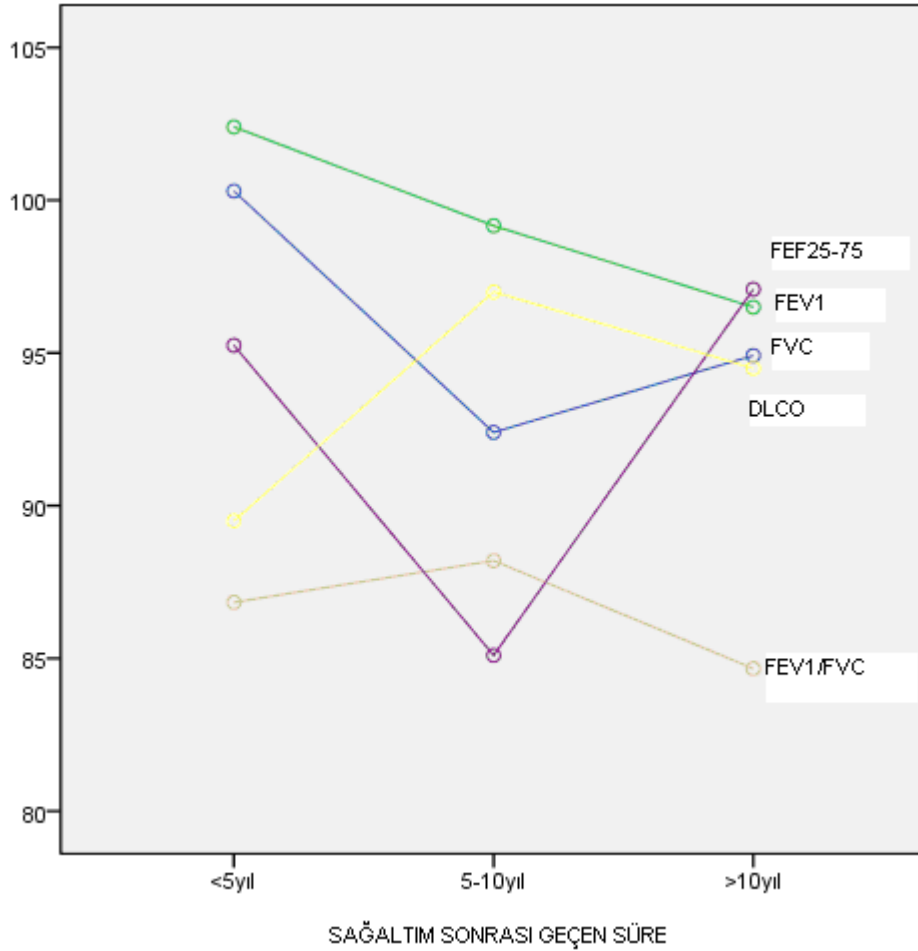
2 yaşından önce tanı alan olguların içinde KYD tümörü bulunmamaktaydı. 2 olgu yüksek doz CYC 1 olgu yüksek doz İFO almıştı ve tüm hastaların sağaltımının tamamlanması üzerinden 5 yıldan uzun süre geçmişti. 2- 8 yaş arası tanı alan olgularda da hiç KYD tm'li olgu yoktu. 5 olgu yüksek doz CYC almış hiçbir olgu YD-İFO almamıştı 13 olgunun 11 tanesinin sağaltımının tamamlanması üzerinden 5 yıldan uzun süre geçmişti. Sekiz yaşından sonra tanı alan grup değerlendirildiğinde KYD tm tanılı grubun hepsinin burada yer aldığı gözlemlendi. 6 hasta YD-CYC ve 9 hasta YD- İFO almış olup ve 31 olgunun 22'si sağaltım sonunda 5 yıldan uzun süre izlenmişti.

Tablo 17: Olguların sağaltım sonrası remisyonda geçen süresine göre SFT karşılaştırması

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
FVC	<5yıl	12	99,0833	14,41248	79,00	128,00	0,472
	>5yıl	38	95,6316	14,36290	53,00	125,00	
FEV1	<5yıl	12	103,0000	8,92392	86,00	116,00	0,277
	>5yıl	38	97,8684	15,31149	55,00	135,00	
FEV1/FVC	<5yıl	12	89,2500	7,37471	71,00	97,00	0,247
	>5yıl	38	87,0000	5,22985	71,00	99,00	
FEF25-75	<5yıl	12	90,8333	18,58559	66,00	139,00	0,498
	>5yıl	38	85,9474	22,45349	43,00	151,00	
DLCO	<5yıl	12	90,5000	21,57650	52,00	120,00	0,472
	>5yıl	36	95,0556	17,87887	67,00	132,00	

İzlem süresinin SFT'indeki değişikliğini gösteren grafik 2'de sağaltımın tamamlanması üzerinden 5 yıldan uzun süre geçen olguların SFT değerleri, difüzyon bozukluğu haricinde, 5 yıldan az izlenen olgularinkine göre düşüktü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu 12 olgunun 9'u lösemi+lenfoma, 1 tanesi K-YD tm, 2'si SSS tümörüdür. Bu olgulardan birisi toraksa RT uygulanan, 2'si yüksek doz alkileyici ilaç alan olgular olmasına rağmen SFT'deki azalmaların 5 yıldan sonra ortaya çıktığını gözlemlendi..

On yıl izlem sonrası SFT değerlerine bakılan olgularda zaman FEV1 de gözlenen düşmenin devam ettiği FVC ve FEF 25-75 de ise yükselme olduğu gözlemlendi. DLCO değerindeki yükselmenin ise hafif düştüğü gözlemlendi. SFT'deki bu değişikliklerin hiçbirinin patolojik düzeyde değildi.



Grafik 2: Olguların sağıltım sonrası izlem sürelerine göre SFT'nin etkilenmesi

Sağıltımın tamamlanması üzerinden 5 yıldan az süre geçen grubun özellikleri incelendiğinde sadece 1 olgunun HDİFO, 2 olgunun da HDCYC almış ve 1 olgunun K-YD tm tanılı olduğu görüldü. 5-10 yıl geçmiş olgularda ise 4 olgu HDC ve 6 olgu HDCYC almış ve 6 olgu K-YD tm tanısı almıştı. Sağıltım üzerinden 10 yıldan uzun süre geçen olguların özelliklerine bakıldığında 5 olgu HDİFO 5 olgu HD İFO aldığı ve 5 olgunun K-YD tm tanılı olduğu görüldü

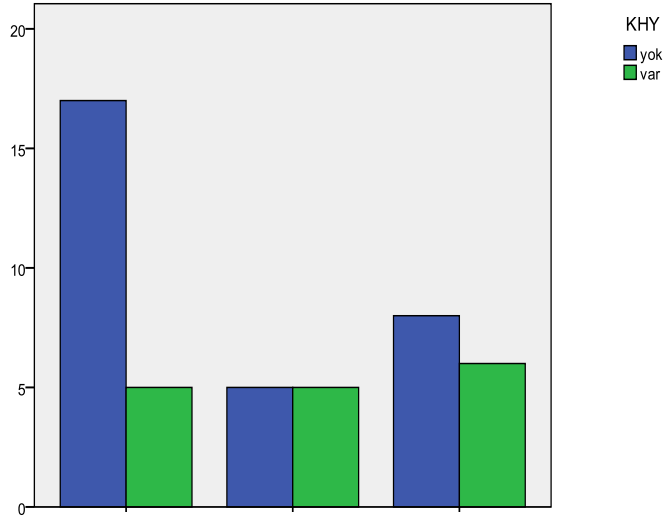
Alkilleyici ajanların solunum fonksiyonlarına etkisinin değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan olgulardan 4 tanesi dışında hepsi sağaltımlarında alkilleyici ajan almışlardı. Bu 46 olgunun 22 tanesi sadece CYC (1-16 gr/m²), 10 olgu sadece İFO (4-54 gr/m²), 14 olgu ise İFO +CYC (CYC; 0.3-4 gr/m², İFO; 4-54 gr/m²) birlikte almıştı. Bu 3 grubun SFT'ne etkileri tablo 18 ve grafik 3,4,5' gösterildiği gibidir.

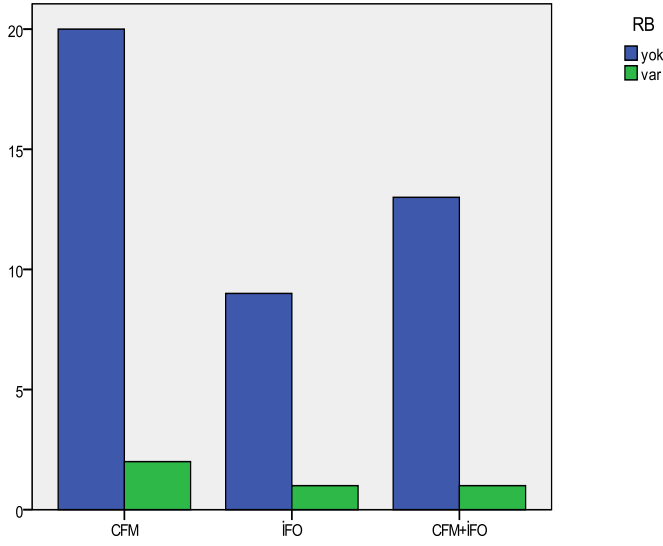
Tablo 18: Alkilleyici ajanların solunum fonksiyon testlerine etkilerinin değerlendirilmesi

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P
FVC	CFM	22	96,6818	15,19833	53,00	115,00	0,972
	İFO	10	96,2000	10,05319	83,00	112,00	
	CFM+İFO	14	97,5000	13,14271	79,00	125,00	
FEV1	CFM	22	101,3636	15,59776	55,00	125,00	0,454
	İFO	10	95,1000	10,35428	77,00	110,00	
	CFM+İFO	14	101,2143	12,33618	86,00	135,00	
FEV1/FVC	CFM	22	88,9545	4,25919	83,00	99,00	0,262
	İFO	10	85,7000	6,76675	71,00	94,00	
	CFM+İFO	14	87,7143	5,18027	80,00	97,00	
FEF25-75	CFM	22	92,2273	21,07341	48,00	139,00	0,418
	İFO	10	81,6000	22,76547	43,00	109,00	
	CFM+İFO	14	87,2857	20,31077	66,00	151,00	
DLCO	CFM	22	97,9545	18,99493	66,00	131,00	0,205
	İFO	8	85,3750	11,84347	75,00	110,00	
	CFM+İFO	14	98,0000	18,30090	67,00	132,00	

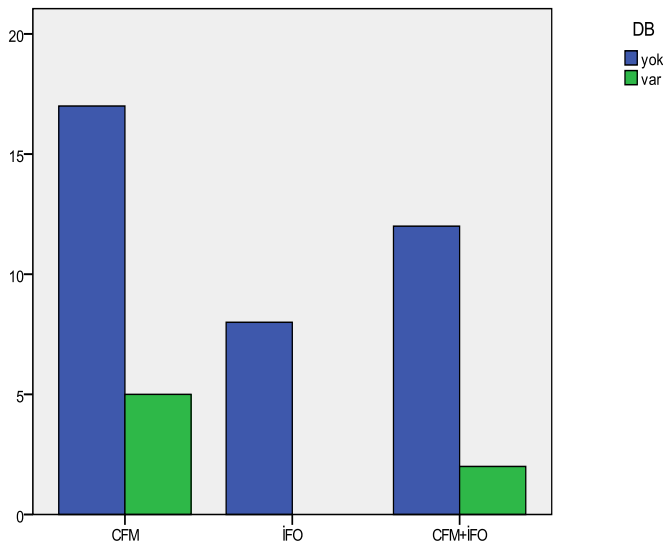
Bu 3 grup arasında FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75, VE DLCO açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 18).



Grafik 3: Alkilleyici ajanların KHYB’na etkisi



Grafik 4: Alkilleyici ajanların RB’na etkisi



Grafik 5 Alkilleyici ajanların DB’na etkisi

Sağaltımlarında, alkilleyici ajanları tek tek yada birlikte alma durumuna göre olguları değerlendirdiğimizde; CYC alanların %22.7'sinde (5/22), İFO alanların % 50'sinde (5/10), CYC +İFO birlikte alanların ise %42.8'inde KHYB saptadık (6/14) (grafik 3). Olgular RB açısından incelendiğinde; sadece CYC alanlarda bu oran %9 (2/22), sadece İFO alanlarda % 10 (1/10), iki ajanı birlikte alanlarda ise % 7(1/14) olarak izlendi (grafik 4). DB açısından ise İFO alan hiçbir olguda KHYB saptamazken, CYC alan grupta %22.7(5/22) ve CYC+İFO alanlarda ise % 14.2(2/14) olarak bulduk(grafik 5)

Tablo 19: Kümülatif > 4gr/m2 ve < 4 gr/ m2 CYC alan olguların SFT karşılaştırması

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
FVC	<4gr	14	98,4286	9,59739	82,00	114,00	0.489
	>4gr	8	93,6250	22,47499	53,00	115,00	
FEV1	<4gr	14	103,1429	8,33765	88,00	114,00	0.493
	>4gr	8	98,2500	24,15279	55,00	125,00	
FEV1/FVC	<4gr	14	88,6429	4,53376	83,00	99,00	0.661
	>4gr	8	89,5000	3,96412	84,00	96,00	
FEF25-75	<4gr	14	97,7143	20,25008	66,00	139,00	0.108
	>4gr	8	82,6250	20,12772	48,00	104,00	
DLCO	<4gr	14	99,5714	18,62882	70,00	131,00	0.610
	>4gr	8	95,1250	20,58042	66,00	122,00	

YD-CYC alan olgular; restriktif patolojiler açısından daha fazla etkilendiği Tablo 19'da görülmektedir. RB yönünden FVC,FEV1'deki düşüklük ve FEV1/FVC'deki yükseklik CYC dozu 4gr/m2 üstünde olanlarda göze çarpmaktadır. Benzer şekilde DLCO ve FEF25-75'deki düşme de YD-CYC alanlarda dikkat çekmektedir.

Tablo 20: Kümülatif > 30 gr/m2 ve < 30 gr/ m2 İFO alan olguların SFT karşılaştırması

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
FVC	<30	14	97,1429	13,13748	79,00	125,00	0.930
	>30	10	96,7000	10,11105	83,00	112,00	
FEV1	<30	14	101,3571	12,29513	86,00	135,00	0.189
	>30	10	94,9000	10,28969	77,00	110,00	
FEV1/FVC	<30	14	88,2857	5,18027	80,00	97,00	0.166
	>30	10	84,9000	6,40226	71,00	94,00	
FF2575	<30	14	89,3571	20,87180	66,00	151,00	0.230
	>30	10	78,7000	20,79022	43,00	109,00	
DLCO	<30	14	97,7143	18,48254	67,00	132,00	0.121
	>30	8	85,8750	11,90963	75,00	110,00	

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Tablo 20’da-e görüldüğü üzere, olguların tüm SFT değerleri ifosfamid dozu >30gr/m2 olanlarda düşük saptandı. FEF 25-75’teki düşükkük ise patolojik düzeyde bulundu.

Tablo 21: Tanıda ve veya izlemde pulmoner tutulum/ diğer pulmoner etkilenmesi olan ve olmayan olguların SFT’nin karşılaştırılması

SFT%		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
FVC	yok	30	96,7000	13,96585	68,00	128,00	0,886
	var	20	96,1000	15,15846	53,00	115,00	
FEV1	yok	30	100,3000	13,80692	68,00	135,00	0,468
	var	20	97,3000	14,78655	55,00	114,00	
FEV1/FVC	yok	30	88,9333	5,92443	71,00	99,00	0,037
	var	20	85,4500	5,09360	71,00	92,00	
FEF25-75	yok	30	90,3667	21,59419	51,00	151,00	0,194
	var	20	82,2500	20,97335	43,00	125,00	
DLCO	yok	29	93,1379	20,24621	52,00	132,00	0,726
	var	19	95,1053	16,62293	70,00	122,00	

Tanı yada izlemde pulmoner tutulum ve/veya diğer pulmoner etkilenmesi olan olguların (7 lenfoma, 6 lösemi, 4 K-YD tm, 2 diğer tümör grubunda) solunum fonksiyon testlerindeki bozukluk, FEV1/FVC (p: 0,037) dışında anlamlı değilken, tersine diffüzyon bozukluğu da etkilenen grupta anlamlı olmayan yükseklik gösterdi (tablo 21).

Sağaltım sürecinde 7 olgu ciddi akciğer enfeksiyonu(mantar, bakteriyel, viral) geçirmişti. Bu olguların sadece FEF 25-75 değerinde anlamlı olmayan düşüklük saptandı (p>0.05) Bu olguların tümü lösemili olup yüksek doz alkilleyici ajan almayan, ancak sağaltımsız izlemleri 5 yıl üzerinde olan olgulardı.

Tablo22: Risk faktörlerine göre olgulardaki solunum bozuklukları oranları

	RB(n,%)	DB(n,%)	KHYB(n,%)
< 2 yaş tanı alanlar	(1) -	0	(3) -
>2yaş tanı alanlar	(3) %6.7	(9) %20.5	(16) %35.6
<5 yıl	(1) %8.3	(4) %33.3	(4) %33.3
>5 yıl	(3) %7.9	(5) %13.9	(15) %39.5
<4gr CYC	(1) %4.3	(4) %17.4	(6) %26.1
>4grCYC	(2) %15.4	(3) 23.1	(5) %38.5
<30 gr	(1) %7.1	(2) %14.3	(5) %35.7
>30gr	%0	%0	(6) %60
RT-	(3) %6.4	(7) %15.6	(17) %36.2
RT+	(3) %33.3	(2) %66.6	(2) %66.6
K-YD tm	1 (%10)	0	(6) %60
lösemi	(3) %9.6	(5) %16.1	(10) %32.2
diğer	1%11.1	(4) %44.4	(3) %33.3
Kız	(2) %9.5	(5) %25	(8) %38.1
Erkek	(2) %6.9	(4) %14.3	(11) %37.9

Tablo 23: Hastaların RB, DB, KHYB açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Değişkenler	RB	DB	KHYB
Yaş(<2yaş)	2.5(0.22-28.81)	-	2.71(0.41-18.00)
Cinsiyet(kız)	2,25(0.34-14.83)	2 (0.46-8.65)	1.00(0.31-3.20)
Tanı(grup B)	2.3(0.34-15.95)	0.41(0.04-3.79)	3.11 (0.74-12.98)
Sağaltım sonrası süre*	0,77(0.07-7,66)	0.62(0.14-2.72)	0.76(0.19-3.00)
Pulmoner sorun	0,58(0,07-4.55)	1,25 (0.27-5.76)	0,75(0,23-2,43)
Alkilleyici	4,77(0.37-61,06)	5,28(0.63-44.03)	5.62(0.54-58.57)

* >5 yıl

Tablo 23’de olguların tanı yaşı, cinsi kanser tipi, remisyonda izlem süreci,, izlemde pulmoner sorun, alkilleyici ajan alma durumunun RB, DB, KHYB gelişmesi açısından etkileri değerlendirildi. K-YD tm tanılı olmak KHYB riskini belirgin bir şekilde arttırmıştır. [OR:3.11 % 95Ci; (0.74 -12.98)]. istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın kız cinsiyette olmak ve alkilleyici ajan (CYC) alımı da olmak da riski arttırmaktadır.

RB açısından 2 yaşından önce tanı almış olmak kız cinsiyette olmak K-YD tm tanılı olmak alkilleyici ajan almış olmak riski arttırmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

5-TARTIŞMA

Son 20 yılda çocuk ve adölesan çağı kanserlerinde gözlenen kısmi artışa paralel uygulanan yoğun sağaltım modaliteleri ile uzun sağkalım oranları da anlamlı olarak yükselmektedir. Bunun yanında yaşayan kanserli olgularda geç dönemde, sıklıkla uygulanan sağaltımlara bağlı olarak ciddi sistemik yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Hastalısız yaşam şansı oluşan olguların % 75'inin en az bir sağlık sorunu ile karşılaştığı, % 25'inde hayat kalitesini bozan ciddi komplikasyonlar olduğu bilinmektedir. Başta kardiyak, endokrin, nörolojik, solunum, nefrolojik komplikasyonlar ve de ikincil kanserler olmak üzere birçok geç yan etki ile karşılaşılmaktadır (3,4).

“Childhood Cancer Survival Study” sonuçlarına göre tanı sonrası en az 5 yıl sağkalımı olan olguları kapsayan çalışmada tanıdan sonra 30. yılda kümülatif mortalite hızı % 18 olarak belirtilmekte olup, pulmoner nedenlere bağlı ölümlerin normal popülasyona göre 8.8 kat arttığı gösterilmiştir (48).

Çocuk ve adölesan çağı kanseri tanısı almış olan olgularda solunum komplikasyonlarının gelişmesinde; olguların tanı aldığı yaş, torakal tutulum, sağaltım bitimi üzerinden geçen süre, kullanılan sağaltım modaliteleri (kemoterapi, torakal radyoterapi ve cerrahi), önceden var olan solunum sistemi sorunu, aktif- pasif sigara içimi, cinsiyet gibi risk faktörleri sorumlu tutulmaktadır.(4)

Huang TT ve ark'ın (49) topladığı büyük bir sistematik meta-analizde 1972-2010 yılları arasında yayınlanan 51'i klinik çalışmayı kapsayan 60 çeşitli bildirinin incelenmesi sonucunda, çocukluk kanserlerinin yaşayanlarında KT tamamlandıktan en az 2 yıl sonraki pulmoner toksisitelerin incelemeleri gözden geçirilmiş. Özellikle RT, alkilleyici KT'ler, bleomisin, torakal cerrahi, HKHN'in pulmoner toksisite ile ilişkili olduğu ve bu toksisitenin çeşitli subklinik formdan hayatı tehdit eden şekle kadar değişken olabileceği, akciğer fonksiyonlarının yaşa göre azalması ve optimal egzersiz kapasitenin kaybı ile hayat kalitesinin bozulabileceği vurgulanmıştır.

Yaşayan çocuk ve adölesan çağı kanserli olgularda geç dönemde normal popülasyona göre solunum fonksiyon bozukluklarında artış beklenmektedir. Bir çalışmada HH'ı olan 27 olgunun 76 aylık izlem sonrası % 48 oranında solunum probleminin olduğu belirtilmiştir(50). Benzer bir çalışmada 26 olgunun sağaltımdan 4.5 yıl sonraki değerlendirmesinde, %54 olguda solunum bozukluğu bildirilmektedir(51). Miller ve ark'ları (52) 14 solid ve 15 hematolojik maliyniteli olgunun spirometrik değerlendirmesinde % 48 oranında TAK düşüklüğü olduğunu

bildirmişlerdir. Yine HH tanılı 159 olgunun sağaltımından 5 yıl sonraki değerlendirmesinde % 30.8 solunum komplikasyonu olduğu bildirilmektedir(53). Maliyn beyin tm'li 21 olguda % 43 oranında SFT bozukluğu gözlenmiştir(54). Benzer bir şekilde 5760 ALL'lı yapılan araştırmada, akciğer fibrozisi açısından normal popülasyona göre 4.2 kat artmış risk olduğu saptanmıştır (55).

Mertens ve ark'ın (6) anket yoluyla gerçekleştirdiği 12390 olguyu kapsayan çalışmasında, akciğer fibrozisinin RT alan grupta 4.2 kat, ayrıca KT ile birlikte kronik öksürük tekrarlayan enfeksiyon, plörezi ve oksijen desteği ihtiyacının 1.4-5.1 kat arttığı belirtilmiştir. Bunların yanında yapılan diğer benzer araştırmalarda yaşayan kanserli çocuklarda solunum komplikasyonlarının %7.8 ila %65 değişen oranlarda saptandığı bildirilmektedir (52,56,57). SFT'ne paralel olarak olgularda akciğer grafilerinde anormal bulguların da gözlenebileceği bilinmektedir.

Özellikle HH'lı olgularda genelde torakal 20 Gy RT alanlarda 4-10 yıl içinde % 58 -60 oranında anormal grafi bulguları saptandığı belirtilmektedir.(58)

Bizim çalışmamızda da yaşayan kanserli olgularda solunum komplikasyonlarını % 52 oranında gözledik. Solunum problemi tanımlanmayan kontrol grubunda ise bu oran % 22.5 olup, olgu grubundan anlamlı olarak düşük (p: 0.007) olmasına rağmen, sağlıklı bireyler açısından çarpıcı şekilde yüksek idi. Akciğer grafi bulgularında anormallik saptanan 4 olgunun (% 8) hepsinde SFT'bozuklukta belirgin bulundu.

Genel olarak gelişen solunum fonksiyon bozuklukları restriktif, difüzyon ve kombine olmak üzere 3 grupta sınıflandırılmaktadır. HH'lıklılı 27 olgunun oluşturduğu çalışmada % 48 olarak saptanan SFT bozukluğunun % 26'sı OB, % 7.5'si RB ve % 19.3'ü kombine tipte olduğu ve bu olguların 10. yıl kontrollerinde RB'un % 15.3'e çıktığı, OB'un ise % 7.6'a değiştiği belirtilmektedir. Bu değişkenliğin ilerleyen yaşa ve test uyumuna bağlı olabileceği vurgulanmıştır (51). Nysom ve ark'da (59) yaşayan ALL'li olgularda % 25 RB, % 10 DB ve % 2 OB olduğunu saptamışlardır. Benzer sonuçlar alkileyici ajan alan maliyn beyin tm'li 21 olguda araştırılmış, orta düzeyde ve bulgu göstermeyen % 25 RB, % 5 DB saptanmıştır (54). Yaşayan nöroblastomlu olgularda da SFT değerlendirilerek, % 20 RB, % 4 OB olduğu belirtilmektedir (60).

HH'lı olan 123 olgunun sağaltım sonrası 1.5-15.5 yılları arası izlemlerinde değerlendirilen SFT'nde % 3.9 RB, %2 OB bulunmuştur (57). Benzer tanılı 27 olgudaki bir diğer çalışmada olgularda % 18 RB, % 30 DB olarak gösterilmiştir (50). ABD ve Kanada'da

26 çok merkezli bir başka çalışmada yaşayan ALL'li 5760 olguda 25 yıllık izlem sürecinde % 3 olguda pulmoner fibrozis geliştiği bildirilmektedir (55). Benzer diğer çalışmalarda da RB % 30 – 87 (61,62), DB % 29-40 arasında olduğu gözlenmiştir (50,63).

Bizim olgularımızda % 52 oranda saptanan SFT bozuklunun % 24'ü KHYB, % 14'ü DB, % 14'ü ise kombine bozukluk şeklinde idi. Kontrol grubunda ise % 22.5 olarak saptanan solunum bozukluklarının % 17.5'nu KHYB, % 2,5'nu DB, % 2,5'nu kombine bozukluk oluşturdu.

Çocuk ve adölesan çağı kanseri tanısıyla izlenen olgularda küçük yaşta tanı almanın solunum fonksiyon bozukluğuna yatkınlığı arttırdığı bilinmektedir. O'driscoll ve ark (64)'ları 6 yaşından önce tanı alanlarda ölüme yol açan ciddi fibrozis riskinin, 6 yaşından sonra tanı alanlara göre anlamlı bir şekilde arttırdığını göstermişlerdir. Bir başka 22 NHL ve 19 HH'lı olgu grubunun çoklu regresyon çalışmasında ortalama 11 yıllık izlem (2-24 yıl) sürecinde, tanı yaşının TAK'indeki düşüklükte anlamlı risk faktörü olduğu gösterilmiştir. (65). Yaşayan 29 kanserli çocukta yapılan pulmoner toksisite çalışmasında, 3 yaşından önce tanı alan olguların TAK kapasitelerinde 3 yaşından sonra tanı alanlara göre düşüklük saptanmıştır (44). Nysom K ve ark'nın (66) ALL tanılı olgularda yaptığı çalışmada küçük yaşta tanı alan çocuklarda akciğer toksisitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Lenfomalı (HH, NHL) 75 olguda yapılan bir diğer çalışmada küçük yaşta tanı alanlarda pulmoner komplikasyonların daha sık olduğu vurgulanmıştır (67). Hematolojik maligniteleri kapsayan bazı araştırmalarda ise tanı yaşı ile pulmoner fonksiyonlar bozukluk arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (68,69).

Bizim çalışmamızda da 2 yaşın altında tanı alan olguların SFT'lerinden (FEF 25-75 düşüklük) KHYB'luğu istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (p:0.027), FVC, FEV1 değerleri anlamlı olmasa da düşüktü. 2 yaş üstünde tanı alanlarda ise anlamlı olmamakla beraber DB (DLCO'da düşüklük)'luğu saptandı.

Çocuk ve adölesan çağı kanseri tanısıyla izlenen olguların sağaltımı tamamlandıktan sonra geçen izlem sürecinin solunum fonksiyonlarını etkileyeceği gösterilmiştir. Bu olgularda sağaltım üzerinden geçen zamanla solunum fonksiyonlarında bir miktar düzelme olsa da solunum bozukluklarının ileri yıllarda da ortaya çıkacağı belirtilmektedir (6). O'Discoll ve ark.(52)'ları SSS tm'lü olgularda akciğer fibrozisine yönelik FVC değerlerini izlemişler, sağaltım sonu ilk 3 yılda FVC'de azalma olurken, olguların 10. yıl kontrollerinde FVC'de anlamlı değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Benzer bir çalışma Bossi ve ark (50)'ları

tarafından yapılmış ve kanserli olgularda sağaltım sonu izlem sürecinin SFT'lerindeki bozukluğa etki etmediğini bildirilmiştir.

Mertens ve ark. (6)'ları tarafından kanserli olgularda sağaltım sonrasında genel olarak % 4.8'inde akciğer fibrozis gelişebileceğini, ancak bu oranın tanıdan sonra ilk 5 yıllık dönemde % 2.2'e, 5 yıldan sonra ise % 0.9'a kadar gerilediği belirlenmiş, ancak yaşayanlarda 5 ile 25 yıl arası kümülatif insidanslarına bakıldığında akciğer fibrozisin insidansının giderek arttığı gösterilmiştir. ALL'li olgularda sağaltım sonrası geçen süreç ile TAK'inde düşme arasında istatistiksel farklılık olmamasına rağmen sağaltım sonrası 8 yılda RB riskinde artış olduğu gözlenmiştir (66). Yine HKHN yapılan lösemili 75 olguda izlem sürecinin 6. ayında FVC ve DLCO değerlerinin çok düştüğü, ancak 1. yılda artmaya başladığı ve 2. yıldan itibaren çok değişmediği belirtilmektedir (70).

Bizim olgu grubumuzda sağaltım sonrası izlem sürecinin SFT'yi negatif etkilediği gözlemlendi. İlk 3-5 yıl arasındaki izlemde; FEV1, FVC, FEF 25-75 değerlerinde düşmenin başladığı, 5-10 yıllık süreçte devam ettiği, on yıldan uzun süre izlenenlerde ise önceki değerlerin kısmen düzeldiği gözlemlendi. Bu sonuç bize öncelikle yaşla birlikte, akciğer gelişimi ve akciğer kapasitelerinde beklenen artışın, yanısıra ilerleyen yaşlarda SFT'nin yapılmasında ki uyumun olmasının kısmen etkileyebileceğini düşündürdü.

Çocuk ve adölesan çağda kanser sağaltımının temelini oluşturan KT'lerin solunum komplikasyonlarına neden olabileceğine yönelik çalışmalar yoğunluktadır. Özellikle çoğu kümülatif dozla ilişkili olmak üzere bleomisin, alkilleyici ajanlardan CYC, İFO, busulfan, ayrıca methotreksat, taksanlar hatta Ara-C solunum sisteminde akut ve geç dönem komplikasyonlardan sorumlu olan ilaçlardır. Mertens ve ark (6)'ları tarafından yaşayan kanserli olgularda özellikle alkilleyici (CYC) alanlarda yineleyen akciğer enfeksiyonu ve kronik öksürük riskinin arttığını belirtilirken (RR sırasıyla 1,5 ve 1,6), benzer bir çalışmada YD-CYC alanlarda RB gelişme riskinin 1,5 kat, DB riskinin ise 1,25 kat arttığı bildirilmiştir(71).

Diğer bir alkilleyici ajan İFO'nun solunum toksisitesi daha hafif olmakla beraber YD-İFO kullanımının bu toksisiteyi arttırdığını rapor edilmektedir(46). Özellikle erişkin çalışmalarında İFO'nun genelde sağaltım sürecinde akut dönemde intersitisyel pnömöniye yol açtığı vurgulanmaktadır (40). Beyin tm'li 50 erişkin olgu içeren bir faz II çalışmasında, İFO ve taxan kullanımı sonrası akut dönem ve 2 yıllık izlem sürecinde 3 olguda ciddi intersitisyel pnömöni geliştiği ve 2 olgunun hızla kaybedildiği bildirilmiştir (41)

YD-İFO'nun solunum sistemine etkisini araştıran çalışmalardan biri Seiden MV ve ark (42) tarafından 178 erişkin solid tümörlü olguda yapılmış ve CYC ile birlikte İFO alan olgularda FEV1 ve DLCO'daki düşmenin belirgin olduğu gösterilmiştir. Benzer bir çalışma da küçük hücreli akciğer kanserinde sağaltımın solunum sistemine etkisi incelenmiş ve RT ile birlikte yüksek doz İFO içeren KT alan olgularda AC fibrozisi riskini arttığı gözlenmiştir(43).

Biz çalışma grubundaki olgularımızı aldıkları alkilleyici ajana göre İFO, İFO+CYC, CYC olmak üzere 3 grupta inceledik. RB, CYC alanlarda % 9 ve CYC+ İFO birlikte alanlarda ise % 7 olarak bulunurken, sadece İFO alan grupta gözlenmedi. DB'da İFO alanlarda gözlenmezken, CYC alanlarda % 22, CYC+İFO alanlarda ise % 14 oranında gözlendi. Özellikle > 30 gr YD-İFO alanlarda; FEV1, FEF 25-75 ve DLCO'de diğer gruplara göre anlamlı olmayan düşüklükler saptandı.

Solunum sisteminde ciddi komplikasyonlara neden olan, dozla ilişkili diğer bir ajan bleomisin'dir. Solunum komplikasyonları gelişme riski bleomisin dozu ile yakından ilişkili olup, erişkinlerde 400Ü/m2 üstünde, çocuklarda ise 60-100Ü/m2 üzerindeki dozlarda ciddi akciğer komplikasyonları gelişebilmektedir. Bu olgularda DLCO'da prediktif değerlerin belirgin düşüşü (<%60) belirtilmektedir (4, 45).

Bizim çalışmamızda germinomlu 1 olgu total 60Ü/m2 bleomisin almıştı ve sağaltımdan 4 yıl sonra solunum komplikasyonları araştırıldığında, SFT'sinden sadece DLCO'da azalma (DB) saptandı. Düşük bir doz almasına rağmen saptanan bu bulgu, kişisel ilaça hassasiyeti düşündürmekle beraber, ileri yıllarda yapılacak olan kontrollerindeki sonuçlara göre izleminde dikkat edilmesi kararlaştırıldı.

Yaşayan kanserli çocuk ve adölesan olgularda özellikle toraksa (içi-dışı) uygulanan RT'nin, geç dönem solunum komplikasyonları oluşturabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (4,45). Radyasyona bağlı akciğer hasarı erken ve geç dönemde gelişmektedir. Erken hasarlanma, ilk 2-6 ay arasında başlarken, geç hasar ise aylar-yıllar içinde ortaya çıkar ve sıklıkla fibrozis ile karakterizedir. Genelde asemptomatik olup, dispne ve non produktif öksürük semptomatiklerde saptanır (4). Bazı çalışmalarda torakal RT alanlarda akciğer volümünde azalma, dinamik kompliyansın ve göğüs duvarının bozulduğu gösterilmiştir (4,44,45). Anormal akciğer grafi bulguları ve RB'lerin torakal RT alan olguların %30'unda gözlemlendiği bildirilmektedir (4, 45).

Kanserden iyileşen ve izlenen çocuk ve adölesanların total >30 Gy ve/veya total akciğer volümünün %50'sine RT alanlarında % 5-15 oranında semptomatik solunum

komplkasyonu olduğu, öksürük ve/veya solunum zorluğu ile başvurdukları belirtilmiştir (45,47). RT'nin fraksiyonel (>6Gy) veya total (>15 Gy) dozunun akciğer hasarlanmasında etkili olduğu belirtilmektedir (4). Yaşayan çocukluk çağı 12390 kanserli olgudan yapılan anket çalışması sonucunda özellikle RT'nin akciğer fibrozisi gelişme riskini anlamlı olarak arttırdığı belirtmiştir(6). Nysom K. ve ark (59)'ları torakal RT uygulanan lenfomalı (HH ve HL) olguların uzun dönem izleminde genelde SFT'lerinin bozulduğunu, sadece FEV1 düşüklüğünün daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Akciğer metastazlı olan W ilms tm'li olguların izlemlerinde özellikle pulmoner RT alanlarda almayanlara oranla SFT'de düşüklük ve TAK'de azalma saptanmıştır (72).

Ülkemizden Oğuz A. ve ark (67)'lerinin torakal RT uygulanan HH ve NHL'lı olguların geç dönem solunum komplkasyonlarını araştırdıkları çalışmasında, RT alanların SFT'nin almayanlara göre daha düşük olduğu, FEV1 ve DLCO'da ki azalmanın anlamlı olduğu bildirilmiştir.

Çocuk ve adölesan çağda torakal RT alan olguları içeren çeşitli çalışmalarda %22-%75 oranda SFT bozukluğu olduğu gösterilmiştir (59,72-74).

Bizim olgularımız içinde torakal tutulumlu HH olan 3 olguya RT uygulandı. Bunların hepsi 2 yaş üstünde, sağaltımlarında ayrıca 2-4 gr/m2 CYC alan olgulardı. Torakal RT (20-30 Gy) verilen bu olguların hepsinde SFT'leri bozukluğu saptandı. Bir olguda DB, birinde RB, diğesinde ise kombine bozukluk (KHYB+DB) şeklinde patolojiler belirlendi.

Kanserin cinsi uzun sağkalım sağlayan kanserli çocuk ve gençlerde geç dönemde solunum komplkasyonlarına neden olan önemli faktörlerden biri olarak bildirilmektedir. Torakal tutulumu sık olan, gerek tanı gerekse izlemde torakal cerrahi gereken ve tümör cinsine göre sağaltımlarına RT'de eklenen, yoğun alkileyici KT gereksinimi olan bazı maliy nitelere solunum komplkasyonlarını daha da arttırmaktadır (4,44,45).

Çocukluk ve adölesan çağdaki RMS'lu olgularda izlemde uzun süreçte karşılaşılan tıbbi sorunları içeren "childhood cancer survivor study" nin bir cohort çalışma raporunda, RMS'lu 606 olgu ve 3701 kardeş kontrol grubu birçok sistem açısından incelenmiş ve RMS'lu olgularda % 3 oranda akciğer fibrozisi saptandığı (akciğer RT'e bağlı) belirtilerek, bu riskin sağaltım sonu ilk 5 içinde anlamlı arttığı, 5 yıldan sonra kısmen azaldığını gösterilmiştir (75). Yine yaşayan NB'lu (torakal tutulumu da içeren) olguların % 19'unda SFT bozukluğu olduğu, bunların ½'si RB, ½'si OB şeklinde geliştiğı belirtilmiştir (76).

Biz olgularımızı lösemi-lenfoma, K-YD tm ve diğer tm'ler olmak üzere 3 grupta değerlendirdiğimizde; K-YD tm'lü olgularda KHYB'luğu (% FEF 25-75 düşüklüğü) diğer gruplara göre, DB'luğu ise lösemi- lenfoma grubuna göre anlamlı olmamakla beraber belirgin idi (p: 0.05). Bu sonuçlar pulmoner tutulum, torakal cerrahi ve / veya RT uygulanmasının ve de YD alkilleyici kullanılmasının bu olgu grubunda etkili olduğunu bir kez daha gösterdi. Diğer tm'lerde DB'luğu lösemi- lenfoma grubuna göre anlamlı olarak belirgin idi (p:0.01). Lösemi- lenfomalı olgularda ise SFT'leri ortalama normal sınırlarda olup diğer gruplara göre anlamlı bozukluk gözlenmedi (Tablo 14).

Diğer tümörler grubunda yer alan, 5 yılın üzerinde izlemde olan 2 Nazofarenks karsinomlu olguda KHYB görüldü, ayrıca bunlardan birinde ek olarak RB+ akciğer fibrozisi ve DB'da eşlik ediyordu. Bu olgular torakal RT ve YD alkilleyici ajan almamalarına rağmen bu bozuklukların gözlenmesine açıklık getirilemedi.

Diğer SSS tm'lü 5 olgu YDCYC (>4 gr) almış olup, bunların 3'ünde DB, birinde KHYH gözlemlendi.

Geç dönem solunum komplikasyonların gelişmesinde kızların anlamlı olmasa da daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (77,78) Çalışmamızda RB (2.5 kat risk) ve DB'(2 kat risk) nun kız olgularda gelişmesi dikkat çekici olmakla beraber istatistiksel olarak cinsiyet farkı saptanmadı.

Solunum sisteminin geç dönem etkilenmesi çeşitli klinik bulgu ve SFT'de bozuklukla kendini gösterirken ilerleyen yıllarda ikincil akciğer kanserleri ve/ veya ölüme kadar giden ciddi sonuçları da doğurabileceği bildirilmektedir (15,79)

Bizim grubumuzda 3-21.6 yılları arası izlenen olgularımız arasında ikincil akciğer maliynitesi ve ölümcül solunum komplikasyonları gözlenmedi. Ancak ilerleyen yıllar içinde özellikle tanı ve izlemde pulmoner tutulumlu ve torakal/pulmoner RT uygulanan olgularda özellikle fibrozis riskinin artacağı bilinerek izlemlerinin bu yönden dikkatle yapılması gerekliliği ortaya çıkarıldı.

Sonuç olarak çalışmamızda, yaşayan olgularımızda %52 oranda SFT'de bozukluk saptandı ve kanser tanı yaşı, cinsiyet, kanser tipi, pulmoner tutulumunun olması, sağaltım modaliteleri (cerrahi, KT/alkilleyiciler ve torakal/pulmoner RT uygulaması) nin SFT'deki bozukluğun gelişmesinde katkısı olduğunu belirledik;

2 yaş altında akciğer gelişiminin sürmesi nedeniyle, 2 yaş öncesi tanı alan olgularda anlamlı olmamakla beraber RB riski 2.5 kat, KHYB riski ise 2.7 kat artmakta idi. K-YD tm. tanısı KHYB riskini (3.1 kat), YD alkileyici ajan kullanımı; RB, DB ve KHYB riskini arttırdı. Ayrıca torakal/pulmoner RT uygulamasının ve YD alkileyici ajan kullanımının (kümülatif CYC > 4gr/m², İFO > 30 gr/m² dozlarda) RB, DB ve KHYB riskini arttırdığı belirlendi.

Çalışmanın sonucunda komplikasyon saptanan olguların gerektiğinde daha ileri görüntülemelerinde yapılarak solunum birimlerinin izlemine bağlandı.

Çalışmamızdaki olgu grubunun tanılarının heterojen olması, uygulanan sağaltım modeliteleri açısından da farklılığa neden olmuştur. Ancak olgular kanser cinsi ve /veya uygulanan benzer sağaltım modaliteleri dikkate alınarak gruplandırılmış, sonuçlar irdelenmiş ve elde edilen sonuçlar genelde bu güne kadar bildirilen benzer çalışmalara paralellik göstermiştir.

Kliniğimizde izlenen kanserli olgularda sağlanan uzun sağkalım oranları genelde %70'nin üzerinde olup, bu yaşamı elde eden olgularda solunum komplikasyonlarını araştıran ilk çalışma olması ve özellikle riski yüksek olanların aileleleri ve /veya kendileri bu konuda bilgilendirilerek, ileri yıllarda bu yönden daha sıkı izlemlerinin gerekliliğini ortaya çıkarması açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda dikkatimizi çeken diğer bir nokta da anamnezinde solunum problemi olmayan, sağlıklı, sigara içmeyen, benzer yaşlardaki kontrol grubumuzda da çarpıcı şekilde SFT'nin bozuk bulunmasıdır. Çevresel etkenlerin (pasif sigara içiciliği, hava kirliliği gibi) burada rol oynayabileceği ve toplum sağlığı açısından önemli bir sorun olabileceği bir kez gösterildi.

Son söz; kanser tanısı ile sağaltım alan, uzun sağkalım elde edilen çocuk ve adolesan çağıdaki olguların geç dönemde solunum komplikasyonları açısından fizik bakı, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafisi gibi temel kontrolleri yapılarak dikkatle izlemi, ileride akciğer fibrozisine kadar gidebilecek ciddi sorunlara yol açabileceği akılda tutularak olguların araştırılmaları ve uygun disiplinlere yönlendirilmeleri gereklidir.

Bunun yanında solunum komplikasyonu açısından risk altında olan bu bireylerin, solunum sistemine zarar veren enfeksiyonlar, sigara içimi (aktif/pasif) ve diğer çevresel faktörlerden korunmaları yönünden de bilgilendirilmelerinin büyük önem taşıyacağını bir kez daha belirledik.

Tablo 24: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

Hasta	Tanı yaşı	Tanı	Pulmoner tutulum	Uygulanan sağaltım				pulmoner etkilenmesi	Sağaltım Bitimi Üzerinden Geçen Süre
				KT		RT	Cerrahi		
				İFO/doz	CYC/doz				
1.	16	Hodgkin	-	-	1gr	-	-	+	128
2.	11	Hodgkin	+	-	2gr	+	-	+	78
3.	6	Hodgkin	+	-	4gr	+	-	+	63
4.	15	Hodgkin	+	-	2gr	+	-	+	38
5.	14	Hodgkin	-	-	1gr	-	-	-	70
6.	12	Hodgkin	-	-	2gr	-	-	-	64
7.	17	Hodgkin	-	-	-	-	-	-	42
8.	12	AML	-	-	7.2gr	-	-	+	80
9.	3	AML	-	-	1gr	-	-	-	108
10.	7	ALL	-	-	4gr	-	-	-	260
11.	2	ALL	-	-	5gr	-	-	+	234
12.	3	ALL	-	4gr	4gr	-	-	-	136
13.	4	ALL	-	4gr	2gr	-	-	+	106
14.	12	ALL	-	-	3gr	-	-	-	86
15.	13	ALL	-	-	3gr	-	-	-	119
16.	6	ALL	-	6gr	-	-	-	-	178
17.	4	ALL	-	-	3gr	-	-	+	120
18.	3	ALL	-	4gr	3gr	-	-	-	210
19.	2	ALL	-	4gr	3gr	-	-	-	120
20.	11	ALL	-	4gr	3gr	-	-	-	36
21.	17	ALL	-	-	2gr	-	-	-	56
22.	14	ALL	-	4gr	3gr	-	-	+	66
23.	13	T-ALL	-	-	3gr	-	-	+	44
24.	17	NHL	-	8gr	4gr	-	-	-	36
25.	6	NHL	-	-	2gr	-	-	-	54

Tablo 24: Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri

Hasta	Tanı yaşı	Tanı	Pulmoner tutulum	Uygulanan sağıltım				pulmoner etkilenmesi	Sağıltım Bitimi Üzerinden Geçen Süre
				KT		RT	Cerrahi		
				İFO/doz	CYC/doz				
26.	11	NHL	-	8gr	3gr	-	-	+	108
27.	10	NHL	-	8gr	4gr	-	-	-	128
28.	12	NHL	-	12gr	3gr	-	-	+	42
29.	12	NHL	-	-	3gr	-	-	+	36
30.	7	NHL	-	8gr	4gr	-	-	-	100
31.	4	NHL	-	8gr	3gr	-	-	-	108
32.	15	nazofarenks Ca	-	-	-	-	-	+	117
33.	12	nazofarenks Ca	-	-	-	-	-	-	80
34.	14	Osteosarkom	-	54gr	-	-	-	-	143
35.	12	Osteosarkom	-	54gr	-	-	-	+	58
36.	14	Osteosarkom	-	54gr	-	-	-	-	127
37.	11	Osteosarkom	-	54gr	-	-	-	+	140
38.	15	Osteosarkom	-	54gr	-	-	-	-	197
39.	16	Ewing sarkom	-	54gr	9.9gr	-	-	-	192
40.	13	Ewing sarkom	-	60gr	-	-	-	-	80
41.	14	Rabdomyosarkom	-	54gr	-	-	-	-	81
42.	12	Rabdomyosarkom	-	36gr	-	-	-	-	78
43.	1	sinovyal sarkom	-	54gr	-	-	-	+	108
44.	7	medulloblastom	-	-	16gr	-	-	-	42
45.	2	Astrositom	-	-	16gr	-	-	-	103
46.	12	pineal gliom	-	-	-	-	-	-	52
47.	11	Ependimoma	+	-	8gr	-	-	+	88
48.	8	Medulloblastom	-	-	8gr	-	-	-	93
49.	3	Wilms Tm	-	-	0.3gr	-	-	+	206
50.	1	Nöroblastom	-	27gr	3gr	-	-	+	117

SONUÇLAR

Yaşayan 50 kanserli (31 lösemi- lenfoma, 10 K-YD tm, ve 9 diğer tm tanılı) olguda sağaltım sonu ort. 96 ay (36-260) da geç dönem solunum komplikasyonları içeren çalışmamızda;

1. Yaşayan olgularımızda SFT'de %52 bozukluk saptandı ve kontrol grubuna göre (%22,5) istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (p: 0.007).
2. Olgularımızda SFT'deki bozukluk % 24 KHYH, % 14 Diffüzyon bozukluğu (DB), ve % 14 Kombine bozukluk (KHYH + DB veya KHYH + RB) şeklinde idi.
3. SFT'de bozukluk saptanan olguların 4'ünde eş zamanda akciğer grafisinde de patolojik bulgular gözlendi.
4. Kanser tanısını 2 yaşın altında alan olguların tümünde SFT'inde bozukluk saptandı. Özellikle KHYB'luğu istatistiksel anlamlı olarak belirgindi (p: 0.27).
5. K-YD tm tümörlü olgularda KHYB'luğu diğer tümör tiplerine göre, DB ise lösemi- lenfoma grubuna göre anlamlı olmamakla beraber belirgin idi (p:0.05). Bu olgularda pulmoner tutulum, torakal cerrahi ve / veya RT uygulanmasının ve de YD alkilleyici kullanılmasının etkili olduğu görüldü.
6. Diğer tm'lerde DB'luğu lösemi- lenfoma grubuna göre anlamlı idi(p:0.01). Lösemi lenfomalı olgularda ise SFT'de belirgin bozukluk gözlenmedi..
7. Olgularımızda KT'de sık kullanılan alkilleyici ajanların (CYC, İFO) yüksek kümülatif dozlarının (> 4 gr/m2 CYC ve >30 gr /m2 İFO) SFT'ne negatif etkilediği, sıklıkla KHYH tipi bozukluğun istatistiksel anlamlı olmamakla beraber daha çok geliştiği saptandı.
8. Torakal tutulumlu, başka risk faktörü olmayan HH'lıklı 3 olguda uygulanan torakal/ pulmoner- RT'ye bağlı olarak SFT bozukluk bulundu. Bu olgularda ayrı ayrı DB, RB ve kombine bozukluk saptandı. Bu sonuç torakal /pulmoner RT'lerin SFT'lerini bozabilen önemli bir etken olduğunu gösterdi.
9. Olguların uzun dönem izlem sürelerinin SFT'de değişken bozukluklara neden olabileceği belirlendi. Beş ila 10 yıllık süreçte anlamlı DLCO düşüklüğü dışında diğer

SFT’de düşüklüklerin olduğu, ancak 10 yıldan sonra ilerleyen yaşa paralel iyi veya kötü değişebileceği gözlemlendi.

10. Yaşayan kanserli olgularda geç dönemde solunum komplikasyonları gelişiminde; tanıda 2 yaş altında olma; RB ve KHYH riskini, K-YD tm.tanısı; KHYH riskini ve Yüksek doz alkileyici ajan kullanımı; RB, DB ve KHYH riskini arttırmaktadır.
11. Solunum problemi olmayan benzer yaşlardaki sağlıklı kontrol grubunda da % 22.5oranda SFT’de bozukluk saptanması (özellikle KHYB) çevre kirliliği, özellikle pasif sigara içiciliğinin etkisi ile toplum sağlığı açısından dikkat çekici sağlık sorunu bulunduğunu ortaya koymaktadır.

ÖZET

Son 30 yılda çocuk-adölesan kanserlerinin birçok tipinde uzun sağ kalım oranları %80-85'lere ulaşmıştır. Sağ kalım oranlarında iyileşmelere paralel olarak geç dönemde hayat kalitesini bozabilecek % 25-30 oranında sistemik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Etkilenen sistemlerin içerisinde solunum sistemi de büyük önem taşır. Solunum sistemi komplikasyonlarının oluşmasında; maliynite tipi, tanı yaşı, önceden bilinen solunum sistemi hastalığı, tanıda solunum sistemi tutulumunun varlığı yanı sıra, özellikle hastaya uygulanan kemoterapi, torakal/pulmoner uygulanan radyoterapi ve cerrahi uygulamaların etkili olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada, öncelikle kanserli çocuklarda geç dönemde gelişecek solunum komplikasyonlarını belirlemek için EUTF Çocuk Onkoloji B.D. tarafından sağaltımı tamamlanan, en az 3 yıldır remisyonda izlemde olan 7 yaş ve üzerindeki 50 olgu ve yaşları uyumlu solunum problemi olmayan 40 kontrol olgusunda, dikkatli anamnez (çevresel etmen sorgulaması), fizik bakı, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testlerinin (SFT) (spirometri-DLCO) değerlendirilmesi ile oluşan patolojilerin belirlenmesidir. Daha sonra solunum komplikasyonu açısından riski yüksek olanların sıkı izlem gerekliliği yönünden bilgilendirilmesi ve solunum birimlerince izlemlere yönlendirilmesidir.

Olgu grubunu 16 Akut lösemi (14 Akut lenfoblastik lösemi(ALL),2 akut myeloblastik lösemi (AML), 15 lenfoma (8 non Hodgkin lenfoma (NHL), 7 Hodgkin hastalığı (HH), 10 kemik ve yumuşak doku tümörü(K-YD tm), 4(santral sinir sistemi tümörü) SSS Tm ve 5 diğer solid tümörler oluşturdu.kontrol grubu ise solunum sistemi yönünden bilinen hastalığı olmayan, tıp fakültesi öğrencilerinden ve çocuk sağlığı polikliniğine başvuran solunum problemi olmayan sağlıklı gönüllerinden 40 çocuk-adölesan ve genç erişkinden oluştu. Yaşayan olgularımızda SFT bozukluğu %52 oaranda olup (24 KHYB, % 14 DB, % 14 kombine bozukluk) kontrol grubundan (% 22,5) anlamlı olarak fazla bulundu (p:0.007).

Yaşayan kanserli olgularda geç dönemde solunum komplikasyonları gelişiminde; 2 yaş altında kanser tanısı alma RB ve KHYH riskini, K-YD tm. tanılı olgular KHYH riskini ve yüksek doz alkileyici ajan kullanımı RB, DB ve KHYH riskini arttırmaktadır. Pulmoner/torakal uygulanan RT'nin de SFT' bozukluk riskini arttırdığı saptandı. İzlem sürelerinin SFT'de değişken bozukluklara neden olabileceği belirlendi. Beş ila 10 yıllık süreçte anlamlı DLCO düşüklüğü dışında diğer SFT'de düşüklüklerin olduğu, ancak 10 yıldan sonra ilerleyen yaşa paralel iyi veya kötü değişebileceği gözlemlendi.

Sonuç olarak; kanser tanısı ile sağaltım alan, uzun sağkalım elde edilen ocuk ve adolesan çağdaki olguların geç dönemde solunum komplikasyonları açısından fizik bakı, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafisi gibi temel kontrolleri yapılarak dikkatle izlemi, ileride akciğer fibrozisine kadar gidebilecek ciddi sorunlara yol açabileceği akılda tutularak olguların bilgilendirilmeleri ve uygun disiplinlere yönlendirilmeleri gereklidir.

Bunun yanında solunum komplikasyonu açısından risk altında olan bu bireylerin, solunum sistemine zarar veren enfeksiyonlar, sigara içimi(aktif/pasif) ve diğer çevresel faktörlerden korunmaları yönünden de bilgilendirilmesi gereklidir.

SUMMARY

In the last 30 years, survival rates in childhood and adolescent cancers have reached 80-85%. Beside the increased survival rates systemic complications that can impair the quality of life have been seen in 25-30%. Respiratory system is one of the severely affected systems. Cancers type, diagnostic age, previously known pulmonary disorders, pulmonary and thoracic metastasis at diagnosis and type of treatment modality (chemotherapy, pulmonary/ thoracic radiotherapy(RT) and surgery) are all affective in pulmonary complications. In this study, we examined the pulmonary complications of 50 cancer patients whose treatment had been completed and were in remission for at least 3 years and who were over 7 years old. In the control group, 40 healthy and within the same age range patients were evaluated in Ege University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology. We asked about their environmental factors, carried out their physical examination, chest X-ray and pulmonary function tests(PFT) (spirometric, DLCO) to the patient group. In the control group, chest X-rays were not taken unless necessary. Later we planned to direct high risk patients due to pulmonary disorders to the chest department.

In the study group there were 16 acute leukemias (14 acute lymphoblastic leukemias (ALL), 2 acute myeloblastic leukemias (AML), 15 lymphomas (8 non-Hodgkin lymphomas (NHL), 7 Hodgkin diseases (HD), 10 bone and soft tissue sarcomas 4 central nervous system tumors and five other solid tumors. In the surviving patients the disorder of PFT were found to be 52%, (24% small airway disease, 14 % diffusion disorders(DD) and 14% combined disorder(CD) and in the control group the disorders of PFT were seen to be 22,5%. The difference is really significant ($p:0,007$). We found out that; In the surviving cancer patients in late period; as factors which increased the risk of pulmonary complications; Being diagnosed with cancer at under 2 years of age, increased risk of restrictive disorders(RD) and SAD. Bone and soft tissue sarcoma increased the risk of small airway disease and receiving high doses of alkylating agents increases the risk of RD. Also pulmonary/thoracic RT increases the risk of impaired PFT. Follow up time can cause variable impaired PFT. In 5-10 years follow up period the decrease in DLCO, was found to be more significant than the other PFT's. However after the years parallel to the increase in age PFT values get better or worse.

As a result, the childhood and adolescent survivors have to be followed up with complete physical examination, PFT, chest X-ray, regarding late term pulmonary complications. Patients who have severe lung damage such as pulmonary fibrosis should be

followed up by depea of chest department. In addition, these individuals who have high risk for pulmonary complications should be informed about pulmonary infections, active-passive smoking and other invoremental factors

KAYNAKLAR

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004. Bethesda, MD: J N. Cancer Inst 2007;26: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004.
2. Oeffinger KC Mertens AC, Sklar CA et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer, N Engl J Med 2006;355:1572-82.
3. Geenen, MM, Mathilde C Cardous U et al. Medical Assessment of Adverse Health Outcomes in Long-term Survivors of Childhood Cancer. JAMA 2007;297:,2705-2715
4. Liles A Blatt J, Morris D, et al Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: Guidelines for the primary care physician. Clv Clin J Med 2008;75:531-539
5. Landier W. Bhatia S. et al. Cancer Survivorship: A Pediatric Perspective, Wendy Landier, The Oncologist 2008;13:1181–1192
6. Mertens AC Yasui Y, Liu Y, et al. Pulmonary Complications in Survivors of Childhood and Adolescent Cancer,. Cancer 2002; 95: 2431-2441
7. Spirometry For Health Care Providers, Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2010) from www.goldcopd.org
8. SEER delay adjusment incidence and USA mortality all childhood cancer under 20 years of age both sexes all races 1975-2000 from www.seer.cancer.gov
9. Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR,. et al. Long-Term Survivors of Childhood Cancers in the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:1033-1040
10. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer 2005;103:1457-67.
11. Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi ve Türkiye'deki Durum Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5:1-8
12. Haddy RI Haddy TB. et al. Lifetime Follow-up Care After Childhood Cancer J American board family med 2010;23: 647-654

13. Mertens AC, liu Q., neglia JP. et al. Cause-Specific Late Mortality Among 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. JNCI 2008;100:1368-1379
14. Dickerman JD et al. The Late Effects of Childhood Cancer Therapy. J American academy of Pediatr 2007;119,:554-568
15. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP et al. Late Mortality Experience in Five-Year Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2001;19: 3163-3172
16. Schmidt D, Anderson L, Bingen K et al. Late Effects in Adult Survivors of Childhood Cancer: Considerations for the General Practitioner. Wisconsin Med. J 2010;109:98-107
17. Burri BH et al. Structural Aspects of Postnatal LungDevelopment – Alveolar Formation and Growth. Biol Neonate 2006;89:313–322
18. Burri PH, Dbaly J. The postnatal growth of the rat lung. I. Moorphometry Anat Rec 1974;178:711-730
19. Zeitner TB, Caduff JH, Pfenninger J. The postnatal development of the human lung. I. Moorphometry Anat Rec 1987;67:247-267
20. Hall JE, Respiration. In Hall JE (eds) Guyton and Hall Texbook of Med. Physiology.12th ed. Philadelphia Saunders Elsevier 2011; 7: p. 465-507.
21. Saryal SB Solunum Fonksiyon Testleri, Türk Toraks Derneği Okulu 2007,31-39 from www.torax.org
22. Barreiro TJ Barreiro, D.O., Perillo Í., M.D. et al. An Approach to Interpreting Spirometry. AAFP 2004; 69:1108-1114
23. Uysal A.İ Türk Toraks Derneği Solunum Cihazları Rehberi Türk Toraks Dergisi 2011; 12: 001-002
24. Hansen JE. Sun XG.Wasserman K. Et al Discriminating Measures and Normal Values for Expiratory Obstruction. Chest J 2006; 129:369 –377

25. Gnlgr TE. Akciğer Difzyon Kapasitesinde Standartlar. Solunum Hastalıkları 2007; 18: 41-46
26. Horstman M, Mertens F, Stam H et al. Transfer factor for carbon monoxide. Eur Respir Mon, 2005;31:127–145
27. Cotton D.J Graham L.B. Single-Breath Carbon Monoxide Diffusing Capacity Or Transfer Factor, In Hamid Q. Shannon J. (eds) Physiologic Basis of Respiratory Disease 2005; p:659-667
28. Yuncu G, nsal Ŗ, Alıcı H et al. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Etyolojik Tanısında Aık Akciğer Biyopsisinin Yeri. Solunum Hastalıkları 2003; 14: 95-99
29. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 53– 64
30. Keane M. et al angiogenesis and pulmonary fibrosis feast or famine Am J Respir Crit Care Med. 2004;170;3:207-209.
31. Lazo JS CJ Lack of metabolism as the biochemical basis of bleomycin-induced pulmonary toxicity. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983; 80: 3064–3068.
32. Phan SH, Kunkel SL. Lung Cytokine Production in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. Exp Lung Research 1992;18: 29-43
33. Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced Pneumonitis:Thin-Section CT Findings in 60 Patients. Radiology 2002; 224:852–860
34. Limper AH, Rosenow III EC. Drug induced pulmonary disease. İn Murray JF, Nadal J (eds) Textbook of respiratory medicine Philadelphia: W.B. Saunders Company,İnc. 2000,p:1971-1994
35. Haston CK, Wang M, Dejournett RE et al. Bleomycin hydrolase and a genetic locus within the MHC affect risk for pulmonary fibrosis in mice. Human Mol Genetics, 2002; 11:1855–1863
36. Sleijfer S. Bleomycin-Induced Pneumonitis. Chest J 2001;120:617-624.
37. Alessandrino EP, Bernasconi P, Colombo A et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell

transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:309–313

38. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA et al. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1851-1856
39. Bobbak V. Marik PE. et al. Pulmonary Complications of Novel Antineoplastic Agents for Solid Tumors. *Chest J* 2008; 133:528–538
40. Baker WJ, Fisel SJ, Jones RV et al. Interstitial Pneumonitis Associated With Ifosfamide Therapy. *Cancer* 1990; 65: 2217-2221.
41. Chen YM, Shih JF, Lee CS et al. Phase II study of docetaxel and ifosfamide combination chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients failing previous chemotherapy with or without paclitaxel. *Lung Cancer* 2003;39: 209-214
42. Seiden MV, Elias A, Ayash L,. Pulmonary toxicity associated with high dose chemotherapy in the treatment of solid tumors with autologous marrow transplant: an analysis of four chemotherapy regimens. *Bone Marrow Transplant* 1992;10:57-63.
43. Geara FB, Komaki R, Tucker SL, Travis EL Factors influencing the development of lung fibrosis after chemoradiation for small cell carcinoma of the lung: evidence for inherent interindividual variation. *International J Rad Oncol* 1998;41:279-86
44. Fish J. Evaluations, investigations and management of late effects of childhood cancer In Lanzkowsky P.(eds) *Manual of Hematology and Oncology* 5th ed. London Elsevier 2011;p: 921-951
45. Bhatia S. Blatt J. Meadows A.T. Late effects of childhood cancer and its treatment. In (eds) *Principles of Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia Lippincott-Williams-Wilkins 2010;p: 1490-1510
46. Pulmonary Dysfunction in Survivors of Childhood Hematologic Malignancies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hiroto Inaba, MD, *Cancer*. 2010; 116(8): 2020–2030

47. AmstrongGF, LivQ, Yasai Y et al.Late Mortality among 5- year survivor of childhood cancer a sdummary of childhood cancer study. J Clin Oncol 2009; 27: 2328-2338
48. Huang TT Hudson MM et al Pulmonary outcomes in survivors of childhood cancer A systemic Review. Chest 2011;140: 881-901
49. Bossi G, Cerveri I, Volpini E et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. Annals of Oncol 997; 8:19-24
50. Jordán Z, Tokodi Z, Németh A et al. Examination of late pulmonary toxicity in children treated for malignancies. Orv Hetil 2013;154:345-350
51. Miller RW, Fusner JE, Fink RJ. Et al. Pulmonary function abnormalities in long-term survivors of childhood cancer. J Med Ped Oncol 1986;14: 202–207
52. Hudson MM, Krasin M, Link MP, et al. Risk-adapted, combined modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin’s disease. J Clin Oncol 2004; 22:4541–4550
53. Endicott TJ, Fisher BJ, Wong E, Paterson NA, Gaspar LE,Bauman M. Pulmonary sequelae after electron spinal irradiation. Radiother Oncol 2001; 60:267 - 272.
54. Mody R, Li S, Dover DC et al. Twenty-five–year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study Bload Journal 2008;111:5515-5523
55. Shaw NJ, Tweeddale PM, Eden OB. Pulmonary function in childhood leukaemia survivors. J Med Ped Oncol 1989; 17: 149 - 154.
56. Chow LM, Nathan PC, Hodgson DC. Survival and Late Effects in Children With Hodgkin's Lymphoma Treated With MOPP/ABV and Low-Dose, Extended-Field. Irradiation 2006; 24: 5735-5741.
57. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-fi eld radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin’s disease. J Clin Oncol 1993; 11: 100 - 108.

58. Nysom K, Holm K, Olsen JH, et al. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998; 78: 21 - 27.
59. Laverdière C, Cheung NK, Kushner BH, et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *J Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 324 - 332.
60. Kaplan E, Sklar C, Wilmott R, Michaels S, Ghavimi F. Pulmonary function in children treated for rhabdomyosarcoma *J Med Ped Oncol* 1996; 27 (2): 79 - 84
61. Mefferd JM, Donaldson SS, Link MP. Pediatric Hodgkin's disease: pulmonary, cardiac, and thyroid function following combined modality therapy. *International J.Rad.Oncol* 1989; 16 (3): 679 - 685.
62. Weiner DJ, Maity A, Carlson CA, Ginsberg JP. Pulmonary function abnormalities in children treated with whole lung irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:222 – 227
63. O'Driscoll BR, Kalra S, Gattamaneni HR et al.. Late Carmustine Lung Fibrosis Age at treatment may influence severity and survival. *Chest J* 1995; 107:1355-1357
64. Nysom K, Holm K, Hertz H, et al. Risk Factors for Reduced Pulmonary Function After Malignant Lymphoma in Childhood. *J. Med Pediatr Oncol* 1998;30:240–248
65. Nysom K, Holm K, Olsen JH Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Br J Cancer* 1998; 78:21–27
66. 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
67. Turner-Gomes SO, Lands LC, Halton J., et al Cardiorespiratory Status After Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:160-165
68. Efrati O, Toren A, Duskin H et al. Pulmonary Function Studies in Children Treated by Chemoradiotherapy and Stem Cell Transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:684–688
69. Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G et al. Lung Function Abnormalities After Bone Marrow Transplantation in Children. *Chest J* 2001; 120:1900–1906

70. Mulder RL, Thönissen NM, van der Pal HJ et al. Pulmonary function impairment measured by pulmonary function tests in long-term survivors of childhood cancer, *Thorax* 2011;66:1065-1071.
71. Attard-Montalto SP, Kingston JE, Eden OB, Plowman PN. Late follow-up of lung function after whole lung irradiation for Wilms' tumour. *Brit J Cancer Radiol* 1992; 65:1114 - 1118.
72. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 100 - 108.
73. Jakacki RI, Schramm CM, Donahue BR, Haas F, Allen JC. Restrictive lung disease following treatment for malignant brain tumors: a potential late effect of craniospinal irradiation. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1478 - 1485.
74. Punyko JA, Mertens AC, Gurney JG et al. Long-Term Medical Effects of Childhood and Adolescent Rhabdomyosarcoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:643–653
75. Laverdière C, Cheung NK, Kushner BH, et al. Long-Term Complications in Survivors of Advanced Stage Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45:324–332
76. Nysom K, Holm K, Olsen JH et al. Pulmonary function after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Brit J Cancer* 1998;78: 21 -27
77. Mulder RL, Thönissen NM, van der Pal HJ. et al. Pulmonary function impairment measured by pulmonary function tests in long-term survivors of childhood cancer. *Thorax* 2011;66:1065-1071.
78. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J N Cancer Inst* 2002;94:182-192



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/ 983 / 308 2
Karar No:11-6.1/11

19.08.2011

Sayın
Prof. Dr. Nazan ÇETİNGÜL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Onkolojisi

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Yaşayan Kanserli Çocuklarda Geç Dönem Solunum Komplikasyonların Değerlendirilmesi.**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili yönerge gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, 7 gün içinde Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Araştırma Projeleri Fonu tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Kaan KAVAKLI
Başkan

EK: İlgili Etik Kurul Kararı



T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Bilimsel Araştırma Projeleri Bürosu

6 Mart 2012

Sayı : B.30.2.EGE.0.20.89.00/D.Bil.- 152 - 3420
Konu : Protokol Formu.

İzmir/Bornova

Sayın, Prof. Dr. Nazan ÇETİNGÜL
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Tarafınızdan teklif edilen “Yaşayan kanserli çocuklarda geç dönem solunum komplikasyonlarının değerlendirilmesi” isimli projeniz 09 Şubat 2012 tarihli Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu’nun toplantısında kabul edilmiş olup proje numaranız **2012-TIP-002**’dir. Projenin kabulü ile ilgili olarak <http://bap.ege.edu.tr/detay.php?SayfaID=14> sayfasından 3 adet protokol formu doldurularak 20 Mart 2012 tarihine kadar Bilimsel Araştırma Projeleri Bürosuna teslim edilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim


Prof. Dr. Ahmet AYDIN
Dekan Yardımcısı

Not : Projede adı geçen bütün araştırmacıların Protokol Formu’nu imzalamaları gerekmektedir. Formlar teslim edildikten sonra proje için gereken harcamalara başlanabilir.



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	-
	PROTOKOL ADI	Yaşayan Kanserli Çocuklarda Geç Dönem Solunum Komplikasyonların Değerlendirilmesi.
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ ADI	Prof. Dr. Nazan ÇETİNGÜL
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	EÜTF. Çocuk Onkolojisi BD
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	-
	FAZİ	İlaç Dışı

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
-------------------------------	--	-------------------------------------	--	---------------------------------------

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi / Değişiklik No. Su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.06.2011	Türkçe
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	15.06.2011	Türkçe
	OLGU RAPOR FORMU	-	Türkçe

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 11-6/1/11	Tarih: 10.08.2011
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda adı geçen araştırmaya başlanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
----------------------	--

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**) ☒	İmza
Prof. Dr. Kaan KAVAKLI Başkan	Çocuk Sağlığı Hst. ve Çocuk Kan Hst	E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hst. AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Aytül ÖNAL Başkan Yardımcısı	Tıbbi Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Suna TOKSAVUL Üye	Protetik Diş Tedavisi	E.Ü. Diş Hek. Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Hayriye ELBİ Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E. Ü. Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Bülent SEMERCİ Üye	Üroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Zeliha KERRY Üye	Farmakoloji	EÜ. Eczacılık Fakültesi AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği	EÜ. Hemşirelik Yüksek Okulu AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Zeki KARASU Üye	İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji	E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Osman ZEKİOĞLU Üye	Patoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Yasemin AKÇAY Üye	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN Üye	Tıp Tarihi ve Etik	E.Ü. Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 15	Rev. Tarihi / No.su: 03.11.2010/04	Sayfa 21/42
----------------------------------	------------------	---------------------------------------	----------------



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

KARAR BİLGİLERİ		Karar No : 11-6.1/11				
Doç. Dr. Şafak TANER Üye	Halk Sağlığı	E. Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Doç. Dr. Ayşe EROL Üye	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Timur KÖSE Üye	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Av. Özge TÜRKOĞLU Üye	Avukat	EÜ. Döner Sermaye İşletme Müdürlüğü Hukuk Bürosu	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Uzm. Ecz. Ebru BEDİR Raportör	Eczacı	E.U. Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	TOPLANTIYA KATILMADI
Fatma BÜYÜKAKKUŞ Üye	Ziraat Mühendisi	Emekli	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	15	03.11.2010/04	22/42