

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK
HEMATOLOJİ HASTALARINDA NAKİL SONRASI GELİŞEN
PULMONER KOMPLİKASYONLAR**

Dr. Neslihan DOĞULU

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**ANKARA
2018**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN ÇOCUK
HEMATOLOJİ HASTALARINDA NAKİL SONRASI GELİŞEN
PULMONER KOMPLİKASYONLAR**

Dr. Neslihan DOĞULU

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. F. Nazan ÇOBANOĞLU**

**ANKARA
2018**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Neslihan Doğulu	Sınav tarihi: 09/02/ 2018
Anabilim/Bilim Dalı	: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı:	Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Çocuk Hematoloji Hastalarında Nakil Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonlar
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu
Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Semra Atalay
Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz
Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Pediatrik
Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini yanımda hissettiğim ve kendisinden her konuda çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım anabilim dalı başkanımız sevgili Prof. Dr. Semra Atalay başta olmak üzere üzerimde emeği olan tüm saygıdeğer hocalarıma,

Tezimin her aşamasında tüm bilgi birikimi ve deneyimiyle yanımda olan, sabırla, anlayışla ve titizlikle bana yol gösteren ve inanan, beraber çalışma şansına eriştiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. F. Nazan Çobanoğlu'na,

Sorularıma vakit ayırıp desteklerini esirgemeyen Çocuk Hematolojisi Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Elif İnce ve Prof. Dr. Talia İleri'ye,

Uzmanlık eğitimi sürecini güzelleştiren başta dönem arkadaşlarım Pınar Haznedar Karakaya, Elif Benderlioğlu ve Özlem Bayram'a, bu hastanenin bana kazandırdığı en özel dostlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca her biri bana abla ve abi olan, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan değerli uzmanlarımıza ve beraber çalıştığım anabilim dalı hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve yardımcı personellerimize,

Tezimin çeşitli aşamalarında bana yardımcı olan Dr. Recep Balık, Dr. Önder Aydemir ve Seval Küpçü'ye,

Her daim benimle olan can dostlarım Zeliha Özbakır ve Esra Erdem'e,

Ve tabi ki bugünlere gelmemi sağlayan, üzerimde büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında varlıklarıyla ve sonsuz sevgileriyle her daim yanımda hissettiğim canım annem, babam ve biricik kız kardeşlerim Canay ve Nilay'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Neslihan Doğulu

Ankara, 2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli	3
2.2. Çocuklarda HKHN Endikasyonları	4
2.3. HKHN Sonrası Görülen Komplikasyonlar	6
2.4. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar	8
2.4.1. Pulmoner Komplikasyonlar için Risk Faktörleri	8
2.4.2. HKHN Öncesi Pulmoner Değerlendirme	10
2.5. HKHN Sonrası Görülen Pulmoner Komplikasyonların Sınıflandırılması	12
2.5.1. Enfeksiyon-dışı Pulmoner Komplikasyonlar	12
2.5.2. Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar	23
2.6. Pulmoner Komplikasyonların Tanısal Değerlendirilmesi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Verileri	31
3.2. Hazırlık Rejimleri ve Profilaksiler	32
3.3. HKHN Endikasyonlarının Gruplandırılması	33
3.4. HKHN Öncesi ve Sonrası Hasta Değerlendirmeleri	33
3.5. HKHN Öncesi ve Sonrası SFT ve DLCO Değerlendirmeleri	37
3.6. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar	38
3.6.1. Pulmoner Komplikasyonların Sınıflandırılması	38
3.7. Çalışma Kaynakları	39
3.8. İstatistiksel Yöntemler	39

4. BULGULAR	41
4.1. HKHN Öncesi Dönem Bulguları	41
4.2. HKHN Sonrası Dönem Bulguları	56
4.3. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlara İlişkin Bulgular	72
4.5. Sağkalım-Mortalite ve Regresyon Analizi Sonuçları	80
5. TARTIŞMA	83
6. SONUÇLAR	99
ÖZET	106
SUMMARY	108
KAYNAKLAR	110



KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
ALT	: Alanin aminotransferaz
AML	: Akut myeloblastik lösemi
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATG	: Anti timosit globulin
BAER	: İşitsel uyartılmış potansiyel
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BFT	: Böbrek fonksiyon testi
BO	: Bronşiyolitisi obliterans
BOOP	: Bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalavirüs
CSA	: Siklosporin
DAH	: Diffüz alveolar hemoraji
DLCO	: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
DK	: Diskeratozis konjenita
EEG	: Elektroensefalografi
EBV	: Epstein-Barr virüs
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ES	: Engraftman süresi
FAA	: Fanconi aplastik anemisi
FEF₂₅₋₇₅	: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
FEV₁	: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
FVC	: Zorlu vital kapasite
GVHH	: Graft versus host hastalığı
GCSF	: Granülosit koloni stimule edici faktör
HAV	: Hepatit A virüsü
Hb	: Hemoglobin

HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HHV 6	: Human herpes virüs 6
HIV	: İnsan immun yetmezlik virüsü
HKHN	: Hematopoetik kök hücre nakli
HL	: Hodgkin lenfoma
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLH	: Herediter lenfhistiyositoz
HSV	: Herpes simpleks virüs
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
İNH	: İzoniazid
İg	: İmmunglobulin
İPA	: İnvaziv pulmoner aspergilloz
İPS	: İdiyopatik pnömoni sendromu
İViG	: İntravenöz immunoglobulin
JMML	: Juvenil myelomonositik lösemi
KİT	: Kemil iliği transplantasyonu
KML	: Kronik myeloid lösemi
KT	: Kemoterapi
KTO	: Kardiyotorasik oran
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
MMF	: Mikofenolat mofetil
MR	: Manyetik rezonans
MTX	: Metotreksat
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
OHA	: Orak hücreli anemi
PAP	: Pulmoner alveolar proteinozis
PCR	: Polimeraz zincir tepkimesi
PERDS	: Peri-engraftman respiratuvar distress sendromu
PİY	: Primer immun yetmezlik
PK	: Pulmoner komplikasyon
PNH	: Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri

PTLPH	: Posttrasnplant lenfoproliferatif hastalık
PTT	: Protorombin zamanı
RSV	: Respiratuvar sinsityal virüs
RT	: Radyoterapi
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SYBP	: Solunum yolu bakteriyel paneli
SYVP	: Solunum yolu viral paneli
TBI	: Tüm vücut ışınlama
TDT	: Tüberkülin deri testi
TFT	: Tiroid fonksiyon testi
TİT	: Tam idrar tetkiki
TM	: Talasemi major
TMP-SMX	: Trimetoprim-sülfametoksazol
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
TNS	: Total nötrofil sayısı
TS	: Trombosit sayısı
UDCA	: Ursodeoksikolik asit
USG	: Ultrasonografi
VEP	: Görsel uyartılmış potansiyel
VOH	: Venookluzif hastalık
VZV	: Varisella zoster virüs
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Saya No:

Şekil 4.1 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FVC, Ortalama Değerleri.....	79
Şekil 4.2 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FEV ₁ Ortalama Değerleri	79
Şekil 4.3 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FEV ₁ /FVC Ortalama Değerleri	79
Şekil 4.4 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FEF ₂₅₋₇₅ Ortalama Değerleri	80
Şekil 4.5 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde DLCO Ortalama Değerleri.....	80
Şekil 4.6 : Sağkalım Analizi	81

TABLÖLAR DİZİNİ

Saya No:

Tablo 2.1	: HKHN Endikasyonları.....	5
Tablo 2.2	: HKHN Sonrası Görülen Komplikasyonlar.....	7
Tablo 2.3	: HKHN Öncesi Mevcut Bulunan ve Pulmoner Komplikasyon Gelişimi İçin Risk Oluşturabilecek Faktörler	11
Tablo 2.4	: HKHN Öncesi Değerlendirme	11
Tablo 2.6	: Bronşiyolitis Obliterans ve Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni Karşılaştırması.....	22
Tablo 2.7	: HKHN Sonrası Görülen Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar	24
Tablo 4.1	: HKHN Yapılan Hasta ve Verici Cinsiyet Dağılımı	42
Tablo 4.2	: HKHN Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri.....	42
Tablo 4.3	: HKHN Yapılan Hastaların Tanı Özellikleri ve Dağılımları	43
Tablo 4.4	: Hastaların HKHN Sayısı Özellikleri	44
Tablo 4.5	: Allojenik HKHN Özellikleri	44
Tablo 4.6	: HKHN Öncesi Bazı Tedavileri Alma Durumuna Göre Dağılım.....	45
Tablo 4.7	: HKHN Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri ve Bu Rejimlerde Kullanılan Kemoterapiler	45
Tablo 4.8	: HKHN Öncesi GVHH, VOH ve Antimikrobiyal Profilaksiste Kullanılan Tedaviler	46
Tablo 4.9	: HKHN Öncesi Bazı Laboratuvar Değerlendirmeler	47
Tablo 4.10	: HKHN Öncesi Viral Değerlendirme	49
Tablo 4.11	: HKHN Öncesi TDT Durumu	51
Tablo 4.12	: HKHN Öncesi Radyoloji Görüntülemeleri.....	51
Tablo 4.13	: HKHN Öncesi SFT Değerleri.....	53
Tablo 4.14	: HKHN Öncesi SFT Değerleri Yorumları	53
Tablo 4.15	: HKHN Öncesi SFT Yorumu.....	53
Tablo 4.16	: HKHN Öncesi Geçirilmiş Hastalık ve Eşlik Eden Hastalık Durumları.....	54
Tablo 4.17	: HKHN Öncesi Tam Kan sayımı Değerleri	54
Tablo 4.18	: HKHN Öncesi Tam Kan Sayımı Değerleri.....	55
Tablo 4.19	: Nakillerin Myeloid ve Trombosit Engraftman Süreleri.....	55

Tablo 4.20 : HKHN Yapılan Hastalarda Mukozit Gelişme Durumu.....	56
Tablo 4.21 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Hasta ve Verici Cinsiyet Dağılımı	57
Tablo 4.22 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Tanı yaşı, HKHN Yaşı, Tanı-HKHN Arası Süre ve HKHN Sonrası Takip Sürelerinin Karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.23 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Tanı Özellikleri ve Dağılımları.....	59
Tablo 4.24 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Sayısı	60
Tablo 4.25 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Allojenik HKHN Özellikleri.....	60
Tablo 4.26 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Bazı Tedavileri Alma Durumuna Göre Dağılım	61
Tablo 4.27 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri ve Bu Rejimlerde Kullanılan Kemoterapiler	62
Tablo 4.28 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi GVHH, VOH ve Antimikrobiyal Profilaksiste Kullanılan Tedaviler	64
Tablo 4.29 : Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Böbrek Fonksiyon Testleri.....	66
Tablo 4.30 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi TDT Durumu	66
Tablo 4.31 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Akciğer Radyolojik Görüntülemeleri.....	67
Tablo 4.32 : Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenlerde SFT ve DLCO Değerleri	68
Tablo 4.33 : Pulmoner komplikasyon gelişenlerde ve gelişmeyenlerde HKHN Öncesi SFT değerleri	68
Tablo 4.34 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Geçirilmiş Hastalık ve Eşlik Eden Hastalık Durumları.....	69
Tablo 4.35 : Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHN öncesi tam kan sayımı değerleri -1	70
Tablo 4.36 : Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyenlerde HKHN öncesi tam kan sayımı değerleri - 2	70

Tablo 4.37 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Myeloid ve Trombosit Engraftman Süreleri	71
Tablo 4.38 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Sonrası Mukozit Gelişme Durumu	72
Tablo 4.39 : Talasemi Hastalarında Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Şelasyon Tedavisi, Ferritin Düzeyi ve Pesaro Sınıflaması	72
Tablo 4.40 : HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar	73
Tablo 4.41 : HKHN Sonrası Görülen Pulmoner Komplikasyon Epizodları	73
Tablo 4.42 : HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyon Epizotlarında Kullanılan Tedaviler.....	75
Tablo 4.43 : HKHN Sonrası Geç Dönem Pulmoner Komplikasyonların Ortaya Çıkma Zamanı	76
Tablo 4.44 : Bronşiyolitis Obliterans Hastalarında Tedavide Kullanılan Ajanlar	76
Tablo 4.45 : HKHN Öncesi ve Sonrası SFT ve DLCO Değerleri	77
Tablo 4.46 : Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Sonrası SFT ve DLCO Değerleri.....	78
Tablo 4.47 : Sağkalım Analizi.....	82
Tablo 4.48 : Sağkalım Ortalaması.....	82

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), birçok hematolojik, onkolojik, immunolojik, nörolojik ve metabolik hastalıklarda giderek artan sıklıkta ve başarıyla uygulanmakta olan hayat kurtarıcı ve iyileştirici bir tedavi seçeneğidir. Nakil öncesinde uygulanan geniş immunsupresif tedavi rejimleriyle birlikte, nakil sonrası erken ve geç uzun dönem yan etkilerin gelişmesi nakil başarısını önemli ölçüde kısıtlayan faktörlerdir. Nakil sırasında ya da sonrasında birçok organ sistemi ile ilgili komplikasyon gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde pulmoner komplikasyonlar önemli bir yere sahiptir ve genellikle yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. HKHN sonrası pulmoner komplikasyonların sıklığına dair erişkinlerde yapılmış çalışmalar vardır ancak çocukluk yaş grubunda çalışmalar daha sınırlıdır. Erişkinlerde allojenik nakil yapılan hastalarda akciğer ilişkili komplikasyonların (enfeksiyöz ve enfeksiyon-dışı) sıklığı %40-60 olarak bildirilmiştir ve %10-40 oranında nakil ilişkili ölümlere neden olduğu gösterilmiştir (1, 2). Çocuklarda ise %25 ile %74 arasında değişen sıklıklarda pulmoner komplikasyon geliştiğini bildiren çalışmalar vardır ve bu çalışmalarda pulmoner komplikasyon gelişenlerde mortalitenin gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir (3-6). Dolayısıyla yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan pulmoner komplikasyonların erken tanınması, tedavisi ve önlenmesine yönelik, bu komplikasyonların sıklığının ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. HKHN sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar erişkinlerde iyi belirlenmiştir. Ancak çocuklarda görülen pulmoner komplikasyonlar ile ilgili olarak ise daha sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Pulmoner komplikasyonların ortaya çıkmasında birtakım risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinden en önemlisi altta yatan primer hastalıktır. Örneğin orak hücreli anemide (OHA) nakil öncesi dönemde geçirilen akut göğüs sendromu pulmoner enfarkt ve diğer akciğer sorunları ile sonuçlanabilmektedir ve pulmoner hipertansiyon da OHA'da önemli bir komplikasyondur. Tüm bu komplikasyonlar nakil sonrası dönemde akciğer

fonksiyonları üzerinde etkilidir (7). Bununla birlikte primer hastalığa yönelik ve hazırlama rejimi tedavilerinde kullanılan sitotoksik ilaçlar çoğunlukla kemik iliği baskılanmasına ve doğrudan pulmoner hasara neden olabilmektedir. Busulfan, bleomisin ve siklofosfamid başta olmak üzere birçok kemoterapötik ajanın akciğerlere toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Bu ajanlar fibrozis ve pnömoniye de içeren birtakım akciğer komplikasyonlarına yol açabilmektedirler (8). Primer hastalık tedavisinde, akciğer metastazı tedavisinde ya da HKHN hazırlama rejiminin bir parçası olarak kullanılan radyasyon tedavisi de pnömonitis ve pulmoner fibroze yol açabilmektedir. Bunların yanında nakil tipi, tanı yaşı, tanı yaşı ve nakil arası geçen süre, nakil öncesi pulmoner hastalık öyküsü ve eşlik eden komorbiditeler gibi birçok faktör de pulmoner komplikasyon gelişimini etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Çocuk Hematoloji hastalarında yapılan nakiller retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların cinsiyet, tanı, tanı yaşı, nakil yaşı, tanı-nakil arası geçen süre, nakil özellikleri, nakil öncesinde almış olduğu tedaviler, hazırlama rejimleri, bu rejimlerde kullanılan kemoterapötik ajanlar, radyoterapi alıp almadığı, nakil hazırlık döneminde alınan profilaksi tedavileri, nakil öncesinde yapılan değerlendirmelerine yönelik laboratuvar ve görüntüleme verileri, nakil öncesi öykülerinde akciğer hastalığı olup olmadığı, geçirilmiş cerrahi ve malnutrisyon öyküsü ve eşlik eden komorbidite durumu ile nakil sonrasında myeloid ve trombosit engraftman süreleri, HKHN sonrası izlemde gelişen pulmoner komplikasyonlar, komplikasyonların sıklığı, komplikasyon dönemleri (erken-geç), komplikasyon türleri (enfeksiyöz-enfeksiyon-dışı), komplikasyon epizodları ve bu epizodlarda komplikasyonlara yönelik aldıkları tedaviler kaydedilmiştir. Bu veriler pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyenler arasında karşılaştırılarak komplikasyonların gelişmesine yol açan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli

Günümüzde hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) hematolojik, onkolojik, bazı metabolik ve otoimmün hastalıklar olmak üzere malign ve malign olmayan birçok hastalık grubunda artan sıklıkta ve başarılı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Kök hücre nakli ile ilgili ilk çalışmalar 1939-1940'lı yıllarda başlamıştır. Kayıtlı ilk insan kemik iliği nakli 1939'da altına bağlı aplazisi olan hastaya aynı kan gruplu erkek kardeşinden yapılmıştır, nakil başarılı olmamıştır ve 5 gün sonra hasta kaybedilmiştir (9). Kök hücre kaynağı olarak başlangıçta kemik iliği kullanılmış ve ilerleyen dönemlerde periferik kan kök hücreleri ve kordon kanı kök hücreleri de kullanılmaya başlanmıştır. Kemik iliği, periferik kan ve göbek kordonundan elde edilebilen, farklılaşma ve kendini yenileme özelliğine sahip erişkin tip kök hücre olan hematopoetik kök hücrenin, kişinin kendisinden veya doku grubu uygun bir başka kişiden toplanarak uygun hazırlama rejimi sonrası hastaya verilmesine hematopoetik kök hücre nakli denilmektedir (10). HKHN otolog ve allojenik nakil olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Otolog nakilde kişinin kendisinden alınan kök hücreleri yine kendisine verilirken; allojenik nakilde sağlıklı bir vericiden alınan kök hücreler hasta kişiye verilmektedir (11). Allojenik nakilde kök hücreler akraba içi ya da akraba dışı; tam uyumlu ya da tam uyumlu olmayan kişilerden toplanabilir (12). İlk allojenik kök hücre nakli Thomas ve arkadaşları tarafından 1957'de gerçekleştirilmiştir (13). Çocuklarda ilk başarılı allojenik HKHN 1968'de Wiskott-Aldrich sendromlu ve kombine immun yetmezlikli olgularda bildirilmiştir. İnsan lökosit antijenlerinin (HLA) tanımlanması nakil başarısında önemli bir adım olmuştur, böylelikle hasta ve verici arasında doku uyumunun sağlanması mümkün hale gelmiştir. Allojenik nakilde kök hücreler kardeş, akraba veya doku grubu uygun akraba dışı vericilerden alınır (14-16). Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılabilir. HKHN öncesinde alıcı kemik iliğinde yer açılması ve verilecek kök hücrelerin yerleşmesini sağlamak, greft rejeksiyonunu engellemek amacıyla immunsupresyon ve primer hastalığın

yok edilmesini sağlamak için hazırlama rejimleri uygulanır. Bu rejimler bir takım kemoterapötik ajanları ve/veya radyoterapiyi (total vücut ışınlaması) içerir. Tedavi seçimleri altta yatan hastalık ve olgunun mevcut durumu ve komplikasyonları doğrultusunda belirlenir. Rejimler kullanılan kemoterapi ajanları, doz ve yoğunlukları ile total vücut ışınlaması içerip içermemesine göre myeloablatif ve azaltılmış-myeloablatif olmayan hazırlama rejimleri olarak gruplandırılır. Bu rejimler alıcının tüm organ sistemlerini etkileyerek değişik şiddette erken veya uzun dönemde komplikasyonlara neden olabilmektedir (11, 16).

2.2. Çocuklarda HKHN Endikasyonları

HKHN çocukluk yaş grubunda hematolojik malignite, solid tümörler, immun yetmezlik, hemoglobinopati, kemik iliği yetersizlikleri, doğuştan metabolik hastalıklar gibi malign ve malign olmayan birçok hastalık grubunda tedavi edici yöntem olarak başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Çocuklarda HKHN'nin endikasyonları Tablo 2.1'de verilmiştir (14, 17).

Tablo 2.1: HKHN Endikasyonları

HKHN ENDİKASYONLARI
Akut myeloblastik lösemi (AML)
Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
Kronik myeloid lösemi (KML)
Juvenil myelomonositik lösemi (JMML)
Miyelodisplastik sendrom (MDS)
Talasemi majör (TM)
Orak hücreli anemi (OHA)
Akkiz aplastik anemi
Fankoni aplastik anemisi (FAA)
Diamond-Blackfan anemisi
Primer immün yetmezlikler (PIY)
Ağır aplastik anemi
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH)
Hemofagositik Sendrom
Kostman sendromu
Kronik granülomatöz hastalık
Hodgkin Lenfoma (HL)
Non-Hodgkin Lenfoma (NHL)
Myelofibrozis
Osteopetrozis
Mukopolisakkaridozlar (Hurler, Hurler-Scheie, Maroteaux-Lamy)
Depo hastalıkları
Lizozomal hastalıklar
Nöroblastom
Ewing sarkomu
Rabdomiyosarkom
Osteosarkom
Retinoblastom
Wilms tümörü
Germ hücreli tümörler
Beyin tümörleri

2.3. HKHN Sonrası Görülen Komplikasyonlar

HKHN için kullanılan hazırlama rejimlerinde yüksek doz kemoterapi ve/veya radyoterapi alıcının tüm organ sistemlerini etkileyebilir ve farklı şiddetlerde erken veya geç komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların gelişiminde alıcının yaşı, bireysel yatkınlığı, altta yatan primer hastalığı, hastalığına yönelik almış olduğu tedaviler, immunsupresif tedaviler, nakil öncesi kullanılan ilaç toksisiteleri, eşlik eden komorbiditeler ve uygulanan nakil özellikleri rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda busulfan kullanımında pulmoner ve hepatik toksisiteler daha yaygın iken, siklofosfamid kullanımının artmış renal toksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). HKHN'de altta yatan hastalığın tedavi edilmesi kadar bu süreçte ortaya çıkan komplikasyonların tanınması, tedavi edilmesi ve önlenmesi de nakil başarısının belirlenmesinde oldukça önemlidir. Özellikle büyümenin devam ettiği çocukluk çağında bu durum daha da önem kazanmaktadır. Enfeksiyöz komplikasyonlar özellikle mortalite ve morbidite açısından ön plana çıkmaktadır, bu nedenle nakil öncesi dönemde hastalara antibakteriyel, antifungal, antiviral profilaksiler uygulanmaktadır. Graft versus host hastalığı (GVHH) da HKHN'nin diğer önemli bir komplikasyonudur. GVHH; verici T hücrelerinin alıcı antijenlerini yabancı olarak tanıması sonucu ortaya çıkar. Akut ve kronik GVHH olarak gruplandırılmaktadır. GVHH'de en önemli risk faktörü HLA uyumsuzluğudur ve uyumsuzluk oranı attıkça GVHH riski de artmaktadır. Her ne kadar otolog nakillerin GVHH riskini azalttığı belirtilse de artmış immunsupresyon ihtiyacı nedeniyle otolog nakiller de komplikasyonlar açısından risk altındadır (7). Bunların yanında birçok organ sistemi de etkilenmekte, erken ve geç dönem komplikasyonları ortaya çıkmaktadır. Nakil sonrası dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar Tablo 2.2 de gösterilmiştir (14, 16, 18-20).

Tablo 2.2: HKHN Sonrası Görülen Komplikasyonlar

HKHN SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR
Enfeksiyonlar
Gastrointestinal sistem ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar: mukozit, bulantı, kusma, iştahsızlık, belirgin kilo kaybı, ishal, karın ağrısı, özefajit, kolit, tifilit, venookluziv hastalık, hepatit, sarılık, transaminazlarda yükseklik, pankreatit, kolesistit, karaciğer ve gastrointestinal GVHH
Renal komplikasyonlar: akut böbrek yetmezliği, hemorajik sistit, trombotik mikroanjiyopati, nefropati, nefrotik sendrom
Endokrin komplikasyonlar: tiroid işlev bozuklukları, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, ovaryen ve testiküler yetmezlikler, puberte gecikmesi, metabolik sendrom, büyüme ve gelişme geriliği, dislipidemi, glukoz metabolizması bozuklukları
Kardiyak komplikasyonlar: iletim bozuklukları, aritmi, restriktif kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati, kalp yetmezliği
Graft versus Host hastalığı (akut ve kronik)
Pulmoner komplikasyonlar: bronşiyolitis obliterans, pulmoner ödem ve kapiller kaçış sendromu, engraftman sendromu, idiyopatik pnömoni sendromu, venookluzif hastalık, plevral effüzyon, alveolar hemoraji, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner alveolar proteinozis, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni, posttransplant lenfoproliferatif hastalık, solunum yetmezliği
Kas-iskelet sistemi bozuklukları: aseptik nekroz, osteopeni, miyopati, osteoporoz
İmmunolojik disfonksiyon
Oküler komplikasyonlar: katarakt
Oral bozukluklar: gingivit, mukozit, diş bozuklukları
Sekonder maligniteler
Psikososyal problemler
Post transplantasyon lenfoproliferatif hastalık
Nörolojik komplikasyonlar: lökoensefalopati, nöbet, ataksi, kanama, tromboz, iskemi, nöropati
İnfertilite
Graft başarısızlığı
Primer hastalık relapsı

2.4. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar

Malign ve malign olmayan birçok hastalık grubunda artan sıklıkta başarılı bir tedavi yöntemi olarak kullanılan HKHN, nakil sonrası dönemde önemli akciğer problemlerine yol açmaktadır. Mortalite ve morbidite açısından son derece önemli olan pulmoner komplikasyonların tanınması ve tedavi edilmesi nakil başarısını etkileyen başlıca faktörlerdendir. HKHN sonrası pulmoner komplikasyonların sıklığına dair erişkinlerde yapılmış çalışmalar vardır ancak çocukluk yaş grubunda çalışmalar daha sınırlıdır. Erişkinlerde allojenik nakil yapılan hastalarda akciğer ilişkili komplikasyonların (enfeksiyöz ve enfeksiyon-dışı) sıklığı %40-60 olarak bildirilmiştir ve %10-40 oranında nakil ilişkili ölümlere neden olduğu gösterilmiştir (1, 2). Bir başka çalışmada da HKHN sonrası hastaların yaklaşık %37'sinde pulmoner komplikasyonların geliştiği ve önemli derecede morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Erişkinlerde enfeksiyon dışı akciğer problemlerinin, hasta grubu ve akciğer patolojisine yönelik tanımlamalara göre değişmekle birlikte, %70 oranına vardığı bildirilmektedir (22, 23). Eikenberry ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada çocuklarda pulmoner komplikasyonların %25 oranında geliştiği gösterilmiş ve pulmoner komplikasyon gelişenlerde mortalite %64, pulmoner komplikasyon gelişmeyen grupta mortalite %45 olarak verilmiştir (3).

HKHN sonrası görülen pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkış zamanına göre ve enfeksiyon etkeni olup olmasına göre gruplandırılmaktadır. Nakil sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan komplikasyonlar erken, 100 günden sonra ortaya çıkan komplikasyonlar geç komplikasyonlar olarak isimlendirilir. Enfeksiyona bağlı olanlar enfeksiyöz komplikasyonlar, enfeksiyona bağlı olmayan komplikasyonlar ise enfeksiyon-dışı komplikasyonlar olarak adlandırılmaktadır.

2.4.1. Pulmoner Komplikasyonlar için Risk Faktörleri

Pulmoner komplikasyonların ortaya çıkmasında nakil öncesi dönemde birtakım risk faktörleri bulunmaktadır. Bu risk faktörlerinden en önemlisi altta

yatan primer hastalıktır. Orak hücreli anemi (OHA) bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Orak hücreli anemide nakil öncesi dönemde geçirilen akut göğüs sendromu pulmoner enfarkt ve diğer akciğer sorunları ile sonuçlanabilir. Pulmoner hipertansiyon OHA'da önemli bir komplikasyondur. Tüm bu komplikasyonlar nakil sonrası dönemde akciğer fonksiyonları üzerine önemli etkiye sahiptir (7, 24). Altta yatan primer hastalığa bağlı olarak HKHN öncesi dönemde birtakım sitoreduktif ajanlarla tedavi ve akciğerleri de hedef alan ışınlama tedavileri gerekmektedir. Busulfan, bleomisin ve siklofosfamid başta olmak üzere birçok kemoterapötik ajanın akciğerlere toksik etkilerinin olduğu bilinmektedir, fibrozis ve pnömoniye de içeren birtakım akciğer komplikasyonlarına yol açabilmektedirler (8). Bu ajanların bir kısmı aynı zamanda HKHN öncesi hazırlama rejimlerinde de yer alırlar ve interstisyel fibrozisi de içeren pulmoner toksisite ile ilişkilidirler. Bu mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte örneğin bleomisin ilişkili pulmoner toksisitenin, primer endotel hasarının fibroblastik metaplazi ve interstisyel akciğer hastalığına neden olmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Primer hastalık tedavisinde, akciğer metastazı tedavisinde ya da HKHN hazırlama rejiminin bir parçası olarak kullanılan radyasyon tedavisi de pnömonitis ve pulmoner fibroze neden olabilmektedir. Bunların dışında da HKHN sonrası pulmoner komplikasyonlar üzerinde etkili olabilecek ve nakil öncesi dönemle ilişkili birçok faktör bulunmaktadır. Nakil öncesi dönemde akciğer enfeksiyonları, viral hastalıklar, ciddi alt solunum yolu hastalığı ve invaziv mantar enfeksiyonu geçirilmiş olması, lobektomi, metastatik nodul rezeksiyonu vb. gibi torasik cerrahi girişim yapılmış olması, kronik aspirasyon ve/veya gastroözefageal reflü hastalığının olması gibi faktörlerin nakil sonrası pulmoner komplikasyon gelişmesi riskini arttırdığı bilinmektedir. Malnutrisyon varlığı, hastanın beslenme durumu ve GVHH olup olmadığı da yine pulmoner komplikasyonlar üzerinde etkiye sahiptir. Enfeksiyöz komplikasyonların allojenik nakil yapılan hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir, bu durum allojenik nakil yapılan hastaların nakil sonrası dönemde GVHH gelişimini engellemek veya tedavi etmek için almış oldukları immunsupresif tedavi ile ilişkili olarak düşünülmüştür. Bunun yanında idiyopatik pulmoner sendrom,

diffuz alveolar hemoraji gibi enfeksiyon-dışı komplikasyonların ise otolog ve allojenik nakillerde aynı oranda görüldüğü belirtilmiştir (3, 23, 25).

2.4.2. HKHN Öncesi Pulmoner Değerlendirme

Hastaların nakil öncesi dönemde pulmoner fonksiyon değerlendirmesi son derece önem arz etmektedir. Nakil öncesi solunum fonksiyon testlerinin (SFT) ve karbon monoksit diffuzyon kapasitesi (DLCO) ölçümünün yapılması ile hastanın bazal akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi, nakil sonrası izlemde bu testlerdeki değişikliklerin gözlemlenmesi ve nakil öncesi dönemle karşılaştırma yapılması açısından önemlidir (26). Eşlik eden diğer pulmoner patolojilerin ortaya konması (örn.astım) konusunda da bu testler yardımcı olur. Çocuklarda yapılan bir çalışmada HKHN öncesi değerlendirmede SFT değerlerinde (azalmış FEV₁ ve FVC) azalmanın nakil sonrası erken dönem solunum yetmezliği gelişmesinde yüksek riskli olduğu ancak genel sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (5). HKHN öncesi akciğer grafisi ve gerekli görülmesi durumunda bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme yapılması yine nakil sonrası dönemde pulmoner ödem, pulmoner hemoraji, pnömoni ve bronşiyolitits obliterans gibi komplikasyonların gelişmesi durumunda bazal bilgiler sağlaması açısından anlamlıdır (4, 6, 7, 26-28). HKHN sonrası ortaya çıkan pulmoner komplikasyonlar daha önce de belirtildiği gibi önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu için bu komplikasyonların tanınmasına ve önlenmesine yönelik detaylı bir değerlendirme yapılması gerekir. Nakil öncesinde mevcut bulunan ve pulmoner komplikasyon gelişimi için risk oluşturabilecek faktörler Tablo 2.3'te, nakil öncesi değerlendirmeye ilişkin bilgiler ise Tablo 2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.3: HKHN Öncesi Mevcut Bulunan ve Pulmoner Komplikasyon Gelişimi İçin Risk Oluşturabilecek Faktörler

HKHN ÖNCESİ MEVCUT BULUNAN VE PULMONER KOMPLİKASYON GELİŞİMİ İÇİN RİSK OLUŞTURABİLECEK FAKTÖRLER
• Allta yatan primer hastalık
• Nakil tipi
• Primer hastalık tedavisinde ve nakil öncesi hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötik ajanlar ve radyasyon maruziyeti
• Tanı yaşı- tanı yaşı ve nakil arasında geçen süre
• Nakil öncesi dönemde var olan pulmoner hastalık öyküsü
• Eşlik eden komorbiditeler
• GVHH
• Nakil öncesi pulmoner değerlendirmede saptanan anormallikler (SFT, diffuzyon kapasitesi, görüntüleme)

Tablo 2.4: HKHN Öncesi Değerlendirme

HKHN ÖNCESİ DEĞERLENDİRME
Öykü ve fizik muayene
Laboratuvar incelemeleri
o Karaciğer fonksiyon testi
o Böbrek fonksiyon testi
o Serum immunglobulin düzeyleri
o Hematolojik değerlendirme – tam kan sayımı
o Nutrisyonel değerlendirme (albümin, protein, vitamin düzeyleri)
o Serolojik değerlendirme (HIV, CMV, HSV, hepatit serolojisi)
Tüberkülin deri testi (TDT)
Akciğer grafisi
Elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO)
Bilgisayarlı Toraks Tomografisi (BT)
Solunum fonksiyon testleri (SFT)
Karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO)
6 dakika yürüme testi

2.5. HKHN Sonrası Görülen Pulmoner Komplikasyonların Sınıflandırılması

HKHN sonrası görülen pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkış zamanına göre ve enfeksiyöz olup olmamasına göre gruplandırılmaktadır. Nakil sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan komplikasyonlar erken, 100 günden sonra ortaya çıkan komplikasyonlar geç komplikasyonlar olarak isimlendirilir. Enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkanlar enfeksiyöz komplikasyonlar, bağlı olmayanlar ise enfeksiyon-dışı komplikasyonlar olarak adlandırılmaktadırlar (5, 7, 27). Allojenik nakil yapılan hastalarda, nakil sonrası dönemde GVHH gelişimini engellemek veya tedavi etmek için aldıkları immunsupresif tedavi nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonların daha yaygın olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında enfeksiyon-dışı komplikasyonların (idiyopatik pulmoner sendrom, diffuz alveolar hemoraji gibi vb) ise otolog ve allojenik nakillerde aynı oranda görüldüğü belirtilmiştir (23, 25).

2.5.1. Enfeksiyon-dışı Pulmoner Komplikasyonlar

HKHN sonrası ortaya çıkan enfeksiyon-dışı komplikasyonlar da erken dönem (0-100 gün) ve geç dönem (100 günden sonra) pulmoner komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.5). Daha önceki dönemlerde enfeksiyöz nedenler pulmoner komplikasyonların daha belirgin sebebi olarak öngörülmekteyken, son dönemlerde yapılan çalışmalarda, nakil öncesi ve nakil döneminde uygulanan geniş spektrumlu antimikrobiyal profilaksi ve tedavilerin de etkisiyle nakil sonrası dönemde enfeksiyon-dışı komplikasyonlar daha ön plana çıkmaktadırlar ve morbidite ve mortalite ile daha ilişkili oldukları da düşünülmektedir (29). Allojenik nakil yapılan hastalarda nakil sonrası dönemde GVHH önlemek veya tedavi etmek amaçlı kullanılan immunsupresyon tedavileri nedeniyle enfeksiyöz komplikasyonlar daha yaygın olmasına rağmen enfeksiyon-dışı komplikasyonlar allojenik ve otolog nakillerde benzer sıklıklarda görülmektedir (29, 30).

Tablo 2.5: Enfeksiyon-dışı Pulmoner Komplikasyonlar

ENFEKSİYON-DIŞI PULMONER KOMPLİKASYONLAR	
ERKEN DÖNEM(0-100 GÜN)	GEÇ DÖNEM (100 GÜN SONRASI)
Pulmoner ödem ve kapiller kaçış sendromu	Bronşiyolitis Obliterans
Plevral effüzyon	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
Peri-engraftman Respiratuvar Distres Sendromu	Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
İdiyopatik Pnömoni Sendromu	Pulmoner Alveolar Proteinozis
Venookluzif Hastalık	Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık
Diffüz Alveolar Hemoraji	Hava Kaçış ("air leak") Sendromu
Gecikmiş Pulmoner Toksisite Sendromu	Solunum Yetmezliği
Radyasyon Pnömonisi	
Sitolitik trombi	

Enfeksiyon-dışı Erken Pulmoner Komplikasyonlar

Pulmoner ödem ve kapiller kaçış sendromu: Nakil sonrası erken dönemde yaygın bir komplikasyondur. Allojenik ve otolog nakillerde benzer sıklıkta görülür. Genellikle nakili takiben 2-3 hafta içerisinde görülür. Rehidratasyona veya aşırı sıvı yüklenmesine bağlı ya da kardiyak toksisite (antraksiklin kullanımı ilişkili) ve renal toksisite (siklofosfamid kullanımı ilişkili) sonucu oluşan artmış hidrostatik basınç etiyolojide sorumlu tutulur. Bunun yanında radroyoterapi ve kemoterapiye bağlı direkt pulmoner toksisite ve sepsis de pulmoner kapiller geçirgenlikte artışa neden olur. Hidrostatik basınç ve/veya kapiller geçirgenlikte artış pulmoner ödem ile sonuçlanır. Ani başlangıçlıdır. Dispne, takipne, hipoksemi, kilo artışı görülür. Akciğer muayenesinde oskültasyonda bazallerde raller duyulabilir. Görüntülemede akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar izlenebilir ve beraberinde plevral effüzyon da eşlik edebilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) pulmoner damarlarda genişleme, septal ve bronşiyal duvar kalınlaşması, buzlu cam görünümü, kardiyomegali ve plevral effüzyon

görülebılır. Tedavide diürezin sağlanması esas alınır, sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi uygulanabilir, gerekli durumlarda oksijen desteği verilir. Detaylı fizik muayene, kilo artışı izlemi, uygun sıvı tedavisi verilmesi ve gerekli durumlarda diüretik tedavinin kullanımıyla pulmoner ödem gelişmi önlenebilir. Nadir de olsa bazı hastalarda solunum yetmezliği gelişebilir ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir (5, 7, 27, 31).

Plevral effüzyon: Plevral effüzyon birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Akciğer enfeksiyonları, hepatik venookluzif hastalık, aşırı sıvı yüklenmesi, yüksek doz kemoterapi, altta yatan malign hastalığın relapsı bu nedenlere örnektir. Cerrahi komplikasyonlara bağlı olarak da plevral effüzyon görülebılır. Sıvı, kan ve kan ürünlerinin agresif kullanımı plevral effüzyonun muhtemel en sık nedenini oluşturur. Plevral effüzyon tedavisinde destek tedavisi uygulanır. Klinik olarak enfeksiyon bulgusu yoksa çoğunlukla torasenteze gerek yoktur. Bazı durumlarda semptomatik rahatlatma sağlamak amaçlı torasentez yapılabilir ya da toraks tüpü takılabilir (31, 32).

Peri-engraftman respiratuvar distress sendromu (PERDS) : Yaklaşık %5 sıklıkta gözükür, insidansı diğer komplikasyonlara göre düşüktür. Myeloablatif hazırlama rejimi, yüksek doz tüm vücut ışınlama, tam uyumlu olmayan akraba içi donör ve erkek cinsiyet risk faktörleri olarak gösterilmiştir (33). Genellikle nakilden sonra ilk 14 gün içerisinde nötrofil engraftmanı ile beraber ortaya çıkar (34). Engraftman süresince diffüz kapiller kaçak, ateş ve döküntü tablosu ile prezante olur, hipoksi ve solunum sıkıntısı eşlik edebilir. Patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte engraftman süresince salınan proenflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Engraftmanı takiben 5 gün içerisinde, nakil sonrası 7-21 günde görülür. Otolog HKHN'de daha yaygındır. Görüntülemelerde akciğer grafisinde yaygın ödem ve infiltrasyon alanları ile birlikte bazı vakalarda plevral effüzyon vardır. YÇBT'de bilateral buzlu cam görünümü, perihiler ve peribronşiyal konsolidasyonlar, interlobuler septa kalınlaşması ve plevral effüzyon izlenebilir. Pulmoner ödem ve akut respiratuvar distress sendromundan görüntülemeler ile ayırmak zordur, ancak pulmoner ödemin diğer bulgularının veya kardiomegalinin olmaması ve ateş ve döküntünün

eşlik etmesi diğer komplikasyonlar ile ayırıcı tanıda yardımcıdır (35, 36). Bronkoalveolar lavaj (BAL) ve diğer invaziv girişimlerde patojen saptanmaz. Diğer komplikasyonlardan ayırmada özel bir biyokimyasal parametre ya da patognomonik histopatolojik bir bulgusu yoktur (7). Destek tedavisi verilir, steroid tedavisi kullanılabilir. Prognozu iyidir, kendiliğinden düzelebileceği gibi steroid tedavisine hızlı şekilde cevap verir. Ancak mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişen hastalarda yüksek mortalite bildirilmiştir (27, 29, 32, 37).

İdiyopatik pnömoni sendromu (İPS): İdiyopatik interstisyel pnömonitis olarak da bilinen İPS'nin sıklığı erişkinlerde %5-10 olarak bildirilmiştir. Daha çok allojenik nakillerde myeloablatif hazırlama rejimi alanlarda görülür. İki ayrı büyük retrospektif çalışmada çocuk ve erişkinleri de içeren popülasyonda İPS sıklığı otolog nakil sonrası %5,7 ve allojenik nakil sonrası %8 olarak verilmiştir (25, 38). Yaş, tüm vücut ışınlama dozu, nakil endikasyonu ve yüksek derece GVHH bulunması risk faktörleri arasındadır. Son çalışmalarda önceki nakil öyküsü ile kan ve kan ürünleri transfüzyonları da risk faktörlerine dâhil edilmiştir. Hastaların %62-69'unda mekanik ventilasyon gerekmektedir ve mortalite görülme sıklığı yaklaşık %75'tir (37, 39, 40). Amerikan Toraks Topluluğu'nun çalışmasına göre İPS, nakil sonrası dönemde görülen ve yaygın alveolar hasar ve akut akciğer yetmezliği ile giden ve beraberinde enfeksiyöz etkenin gösterilmediği, kardiyak veya renal bir bozukluğun ya da sıvı yüklenmesi gibi iyatrojenik bir nedenin eşlik etmediği bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (41). İmmunolojik birtakım faktörler, inflamatuvar sitokinler ya da hazırlama rejimlerinde kullanılan ajanların direkt akciğere toksik etkisinin olması gibi birçok neden sorumlu tutulmaktadır. HKHN sonrası ortalama 21 günde ortaya çıkar (7-34 gün arasında görülebilir). Nakil sonrası ikinci haftada ilk pikini yapar, 6-7.haftalarda da ikinci piki izlenir. Produktif olmayan öksürük, dispne, hipoksemi görülebilir, akciğer oskültasyonunda raller duyulur ve SFT'de restriktif özellik izlenir. Görüntülemelerde akciğer grafisinde yaygın veya non-lober infiltrasyonlar görülebilir. İPS denilebilmesi için BAL örneklerinin bakteriyel, fungal ve viral patojenler açısından negatif olması gerekir ve ilk BAL'dan 14 gün sonra ikinci BAL tekrarlanmalıdır ve negatif bulunmalıdır.

Açık akciğer biyopsisi önerilmemekle birlikte hastanın durumuna göre transbronşiyal biyopsi yapılması düşünülebilir. Histopatolojik olarak interstisyel pnömoni ve diffüz alveolar hasar izlenebilir. Enfeksiyöz nedenlerle İPS arasında ayırım yapılabilmesi tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Tedavide destek tedavisi ve yüksek doz steroid verilir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) blokeri ilaçlardan olan etanersept tedavisi uygulanmasının etkili olduğuna yönelik çalışmalar vardır (7, 27, 29, 37, 42).

Venookluzif hastalık (VOH): Hem otolog hem de allojenik nakillerde nadir görülen bir komplikasyondur. HKHN sonrası VOH gelişen hastaların büyük bir kısmını çocuk hastalar oluşturur (7). HKHN sonrası ikinci ve altıncı aylarda görülür. Tam olarak nedeni belirlenememiş olmakla birlikte ilaç toksisitesinin ya da enfeksiyona bağlı ortaya çıkan endotel hasarının sebep olduğu düşünülmektedir. Venül ve küçük venlerde intimal proliferasyon ve fibrozis sonucu oklüzyon ve vasküler konjesyon oluşur ve pulmoner kapiller basıncında artma, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği ortaya çıkar (30). Pulmoner hipertansiyon ve beraberinde dispne, sağ kalp yetmezliği bulguları ve akciğer grafisinde infiltrasyonlar ile kendini gösterir. YÇBT'de ana pulmoner arterde dilatasyon, sağ kalp boşluklarında genişleme, interlobuler septalarda kalınlaşma ve sentrilobuler buzlu cam dansiteleri izlenir ve sıklıkla mediastinel lenf nodları izlenir. Kesin tanı için akciğer biyopsisi gerekir. Prognozu kötüdür. Tedavide fibrinolitik ve antitrombotik etkileri olan polideoksiribonükleik asit türevi defibrotidin yararlı olabileceğine yönelik çalışmalar vardır. Heparin ve yüksek doz steroid tedavisinden fayda gören olgular da bildirilmiştir (29, 43).

Diffüz Alveolar Hemoraji (DAH): HKHN sonrası görülen ciddi bir pulmoner komplikasyondur. Erişkinlerde çocuklara göre daha yaygın olarak görülür. Otolog nakillerde daha sıktır, ancak allojenik nakillerde de görülebilir. Genellikle nakil sonrası ilk 30 günde ortaya çıkar, ortalama 12-15 günde görülür. %5 ile %30 arasında değişen sıklıklar bildiren çalışmalar vardır (27, 29). Çocuklarda yapılan retrospektif bir çalışmada DAH sıklığı %5 olarak verilmiştir ve allojenik nakillerin daha riskli olduğu bildirilmiştir (7, 44). Klinik bulgular genelde ani başlar ve hızlı ilerler; dispne, hipoksemi, nonproduktif

öksürük izlenir, bazen ateş eşlik edebilir. Akciğer oskültasyonunda raller duyulabilir. Hemoptizinin olguların hepsinde değil %66'sında görüldüğü bildirilmiştir (41), bu nedenle hemoptizi olmaması DAH'yı ekarte ettirmez. Görüntülemelerde başka bir etiyolojiye bağlı ortaya çıkan pulmoner hemorajiden ayırt etmeye yönelik spesifik bir bulgu yoktur. Akciğer grafisinde santral ya da alt kesimlerde yerleşimli diffüz veya interstisyel infiltrasyonlar izlenir. YÇBT'de buzlu cam görünümü ve konsolidasyon alanları görülür. DAH şiddetli bir tablo olup görüntülemelerde hızla diffüz, ciddi alveolar paterne geçiş izlenebilir (29, 31). Tanı genellikle bronkoscopi ve BAL örneği ile konur. BAL örneği yaygın hemorajiktir. BAL'da %20 ve daha fazla hemosiderin yüklü makrofaj olması veya eşlik eden başka patoloji olmadığı durumda alveol yüzeyinin en az %30'unda hemoraji bulunması DAH tanısında diyagnostik bulgulardır (31, 43). Myeloablatif hazırlama rejimleri, tüm vücut ışınlama ve ileri yaş DAH için risk faktörleridir. Mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği olguların çoğunda görülür ve %64-%100 arasında değişen mortalite bildirilmektedir. Destek tedavisi ve yüksek doz steroid tedavisi verilir. Prokoagülan tedaviler ile ilgili olarak çalışmalar mevcuttur ancak rutin olarak kullanılmamaktadır (37).

Gecikmiş pulmoner toksisite sendromu: İPS'nin bir alt formu olup otolog nakillerden sonra görülür. Nakil öncesi hazırlama rejiminde karmustin, siklofosamid ve sisplastin kombinasyonu alanlarda sıklığı %29 ile %64 olarak bildirilmektedir. Dispne, nonproduktif öksürük görülür, sıklıkla ateş eşlik eder. Diffüzyon kapasitesinde azalma olur. Akciğer görüntülemesinde bilateral buzlu cam dansitesi, lineer ve/veya nodüler konsolidasyonlar izlenir. Ortalama 45 günde ortaya çıkar. Olguların %92'sinde steroid ile tedavi iyileşme ile sonuçlanır (37).

Radyasyon pnömonisi: Hazırlama rejiminde tüm vücut ışınlama alan hastalar radyasyon pnömonisi gelişimi için risk altındadır. Ateş ve öksürüğün eşlik ettiği dispne sık görülür. Radyasyon maruziyeti ile pnömoni gelişimi arasında 1 ile 3 ay arasında değişen bir latent dönem vardır. Lökositoz ve artmış sedimentasyon hızı saptanır. SFT'de restriktif özellik izlenir ve akciğer diffüzyon kapasitesinde azalma vardır. Nakil öncesi alınan radyasyon dozu,

kullanılan kemoterapi, altta yatan akciğer hastalığı, akciğer kapasitesi ve steroid tedavisi kesimi risk faktörleridir. Sublinik ve hafif olgularda tedavi gerekmezken; semptomatik olgularda steroid tedavisi kullanılabilir (31).

Sitolitik trombi: Nadir görülen bir komplikasyon olup genelde allojenik nakil yapılmış ve akut veya kronik GVHH gelişmiş alıcılarda ve genellikle çocuklarda görülür. Patogenezi tam bilinmemektedir ancak GVHH ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda nakil sonrası ortalama 72 günde tespit edildiği bildirilmiştir. Verici ve alıcı monositlerinin akciğerde küçük ve orta damarları infiltre etmesi ve etrafında alveolar hemoraji ve infarkt alanları oluşturması ile görülür. Göğüs ağrısı, ateş ve dispne gibi non spesifik semptomlar izlenir. Görüntülemelerde YÇBT’de bilateral nodüler infiltrasyonlar ve infarkt alanlarını gösteren periferik opasiteler görülebilir. Tanıda akciğer biyopsisinde distal pulmoner damarlarda vasküler oklüzyonlar ve infarkt alanları izlenir. Özellikle invaziv mantar enfeksiyonları olmak üzere enfeksiyonlarla ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır. Tedavide sistemik steroid ve immunsupresif tedavi kullanılır. Prognozu iyidir ve bu komplikasyonla ilişkili ölüm bildirilmemiştir. (29, 37).

Enfeksiyon-dışı Geç Pulmoner Komplikasyonlar

Enfeksiyon-dışı geç pulmoner komplikasyonlar 100 günden sonra ortaya çıkar. Bu dönemde enfeksiyöz olmayan sebepler enfeksiyöz sebeplere göre daha yaygındır. Bronşlar, akciğer parankimi, damarsal yapılar ve plevra gibi akciğerin tüm kısımları tutulabilir. Allojenik HKHN sonrası hastaların %20’sine kadar görülebilir. Farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilirler ve yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidirler. Nakil sonrası dönemde öksürük, balgam, dispne ve hışıltı gibi semptomların ortaya çıkması ve akciğer fonksiyonlarında gerileme olması (SFT değerlerinde düşme gibi) geç enfeksiyon-dışı pulmoner komplikasyonları düşündürür faktörlerdir. Akciğer grafisi ve toraks tomografisi tanıda yardımcı yöntemlerdir (45).

Bronşiyolit is obliterans (BO): Kronik alt solunum yolları obstrüksiyonu ile karakterize BO, HKHN sonrası geç dönemde görülen en sık komplikasyondur. Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH)’ne göre bronşiyolit is

obliterans akciğer GVHH olarak kabul edilmektedir. Yapılan birçok retrospektif çalışmaya göre BO sıklığı %2 ile %26 arasında değişmektedir (45). Kronik GVHH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve daha çok allojenik HKHN sonrası görülür. Ayrıca alıcının ileri yaşı ve nakil sonrası erken dönemde geçirilmiş viral enfeksiyonlar da risk faktörleri arasındadır (27). Risk faktörlerine yönelik birbiri ile çelişen sonuçlar veren birçok retrospektif çalışma vardır. Alıcının ileri yaşı, alıcı-verici cinsiyet uyumu, akut GVHH, kullanılan hazırlama rejimi ve kök hücre kaynağı gibi faktörlerin BO ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir (45-48). Bazı çalışmalarda da busulfan içeren hazırlama rejimleri, periferik kök hücre nakli ve akraba dışı nakiller BO gelişimiyle ilişkili bulunmuştur (45, 47, 49, 50). Semptomlar genelde nakil sonrası 12-24 aylarda ortaya çıkar, en erken nakil sonrası doksanuncu günde, en geç onuncu yılda görüldüğü bildirilmiştir. Dispne, nonproduktif öksürük en sık semptomlardır. Hışıltı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları olabilir, ateş sık değildir. Akciğer oskültasyonu normal olabilir ya da küçük havayolu obstrüksiyonunu düşündüren ronküsler duyulabilir (7, 45). Görüntülemelerde akciğer grafisi genelde normaldir. YÇBT'de ise daha spesifik bulgular izlenir; yama tarzında havalanma alanlarının görüldüğü heterojen tutulum, bronşiyal dilatasyon ve artmış dansite alanları mozaik perfüzyon paterni olarak tanımlanır. Mozaik perfüzyon yüksek olasılıkla BO düşündürür ancak patognomonik değildir. SFT'de yeni gelişimli hava yolu obstrüksiyonu görülür, FEV₁ ve FEV₁/FVC oranında azalma saptanır. Görüntülemelerde bulgu saptanamayan hastaların solunum fonksiyon testlerinde bozulma izlenebilir. Diğer sebeplerin dışlanması ve tanının kesinleştirilmesi için akciğer biyopsisi yapılabilir. Biyopside havayollarında subepitelyal fibrotik değişiklikler ve submukozal bronşiyal fibroze bağlı küçük hava yollarında lümen daralması gözlenir. Havayollarını ve akciğer parankimini de etkileyen inflamatuvar süreçler sonucu yaygın bronşektazi ve fibrozis alanlarının eşlik ettiği son dönem akciğer hastalığına ilerleme gözlenebilir. Ancak biyopsiye eşlik edebilecek komorbiditeler düşünüldüğünde BO tanısı daha çok klinik ve spirometrik değerler ile konur. SFT'de FEV₁/FVC<0,7 ve FEV₁<%75 olması tanısal kriterlerdir (51). Amerika

Kan ve Kemik İliği Transplantasyonu Topluluğu (ASBMT)'nin son rehberlerinde nakil sonrası 6.ayda ve daha sonrasında yıllık SFT değerlendirilmesi önerilmektedir (43). Tedavide amaç akciğer fonksiyonlarında kötüleşmenin engellenmesidir, gelişmiş olan ciddi havayolu sorunlarını geri düzeltebilen bir tedavi yoktur, dolayısıyla erken saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir. İmmüsupresif tedavi verilir. Kalsinörin inhibitörleri, azotiopurin ve steroid tedavileri ile akciğer fonksiyonunda azalmanın engellendiği yönünde çalışmalar vardır. Makrolid grubu bir antibiyotik olan azitromisinin BO hastalarında akciğer fonksiyonları üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. İn hale kortikosteroid ve bronkodilatörler tedavide kullanılmaktadır. Siklik yüksek doz steroid kullanımının oksihemoglobin desaturasyonunu azalttığı ve FEV₁ de düzelme sağladığı çocuk hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında gösterilmiştir. Flutikazon, azitromisin ve montelukast kombinasyonunda inhale steroidlerin lokal anti-inflamatuvar etkisinden, montelukastın invitro antifibrotik etkisinden ve makrolidlerin immünomodülatör etkisinden yararlanılır. Kesin yararları kanıtlanmamış olmakla birlikte monoklonal antikor tedavilerinin kullanılabileceği bildirilmektedir. Halen BO tedavisine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu tedavilere ek olarak akciğer fonksiyonlarının korunması açısından enfeksiyonların önlenmesi ve tedavi edilmesi son derece önemlidir. Pulmoner rehabilitasyon hayat kalitesini yükseltir. Ciddi son dönem akciğer hastalığı gelişmiş ve başka organ disfonksiyonu bulunmayan ve altta yatan primer hastalığı tedavi edilmiş olgularda akciğer transplantasyonu düşünülebilir (29, 31, 43, 51, 52).

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH): İnterstisyel akciğer hastalıkları solunum fonksiyon testlerinde restriktif özellik ve diffüzyon kapasitesinde azalma ile karakterize olan geç dönem pulmoner komplikasyonlardır. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde ve/veya vital kapasitede ilerleyici azalma görülür. İPS, kemoterapi, radyasyon, pnömoniler ve bronşiyolitits obliterans organize pnömoni bu değişikliklere neden olabilir. HKHN öncesi dönemde sitotoksik ilaçlara maruziyet ve radyasyon en sık sebeplerdir. Nakil sonrası İAH tanısı alan kırk hasta ile yapılan bir kohort çalışmada ortalama

tanı yaşı 11,3 ay ve 24 ayda ortalama sağkalım oranı %61 olarak verilmiştir. İAH tanısı alan hastaların çoğunda tanı anında toraks dışı GVHH'si de olduğu saptanmıştır (53). Bronşiyolitıs obliterans organize pnömoni, plevraparankimal fibroelastozis, akut fibrinöz organize pnömoni ve eozinofilik pnömoni nakil sonrası görülen interstisyel akciğer hastalıkları arasında yer alır (27, 45).

Bronşiyolitıs obliterans organize pnömoni (BOOP): HKHN sonrası görülen ve en iyi tanımlanan interstisyel akciğer hastalığıdır. Kriptojenik organize pnömoni olarak da adlandırılır. Sıklığı %2-10 arasında bildirilmiştir. Nakil sonrası 1-13 ay içinde, ortalama 3 ay içinde görülür (29). Histolojik olarak ve tedaviye yanıt açısından BO'dan ayrılır. BOOP'da hem küçük hava yollarında fibrozis hem de alveolar ve interstisyel inflamasyon söz konusudur. BO'da ise interstisyel doku normalden esas hava yollarında patoloji vardır. BOOP histopatolojik olarak distal küçük hava yollarında ve alveolar keselerde miyofibroblastlardan ve bağ dokusundan oluşan granülasyon dokusunun aşırı proliferasyonu ve kronik interstisyel inflamasyon ile karakterizedir. BO daha çok allojenik HKHN sonrası görülürken, BOOP hem allojenik hem otolog nakiller sonrasında görülebilir. Ateş, dispne ve nonproduktif öksürük gibi semptomları vardır, özellikle bu semptomların varlığında antibiyotik yanıtı yoksa düşünülmelidir. Klinik olarak BO'a benzerdir ancak SFT'de restriktif özellik ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma söz konusudur. YÇBT'de yamalı infiltrasyon alanları, peribronşiyal ve periferik hava bronkogramları, buzlu cam dansitesi ve sentrilobüler nodüller izlenir. Tanıda enfeksiyöz nedenlerin dışlanabilmesi açısından BAL değerlidir. Tedavide sistemik steroide iyi yanıt verir ve prognozu BO'ya göre daha iyidir (7, 29, 43, 45). Bronşiyolitıs obliterans organize pnömoni ve bronşiyolitıs obliterans karşılaştırması Tablo 2.6'da verilmiştir.

Tablo 2.6: Bronşiyolitits Obliterans ve Bronşiyolitits Obliterans Organize Pnömoni Karşılaştırması

	Bronşiyolitits Obliterans	Bronşiyolitits Obliterans Organize Pnömoni
İnsidans	%2-26	%2-10
Nakil tipi	Allojenik	Allojenik ve otolog
Başlangıç zamanı	12-24 ay	1-13 ay
Semptom	Öksürük, dispne, hışıltı	Öksürük, dispne, ateş
SFT	Obstrüktif patern ve normal diffüzyon kapasitesi	Restriktif patern ve azalmış diffüzyon kapasitesi
Radyoloji	Normal veya YÇBT'de mozaik perfüzyon, bronşektazi	Yamalı infiltrasyon, buzlu cam dansitesi, nodüler opasiteler
Tanı	Klinik, SFT ve radyoloji	Biyopsi
Tedavi	Immunsupresif ve steroid	Steroid
Prognoz	Tedaviye yanıt zayıf, ilerleyici hastalık ve yüksek mortalite	Tedaviye iyi yanıt, prognoz iyi

Pulmoner Alveolar Proteinozis (PAP): HKHN sonrası dönemde sürfaktanın alveolar aralıkta aşırı birikmesi sonucu gaz değişimi bozulur ve hipoksemi gelişir. Bu durum PAP olarak tanımlanır. Toraks bilgisayarlı tomografisi ve BAL ile tanı konulabilir. BAL'da alt solunum yollarında süt beyazı lipoproteinoz sıvı görülür ve Periyodik Asid Schiff boyası ile pozitif boyanır. YÇBT'de buzlu cam dansiteleri ve septal kalınlaşma izlenir. Tedavide ardışık lavaj ile sürfaktan içeren sıvı uzaklaştırılır ve granülosit koloni stimule edici faktör (GCSF) uygulanır (27, 29).

Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalık (PTLPH): HKHN sonrası nadir görülür ancak ciddi bir komplikasyondur. Nakil sonrası genellikle 6.ayda ortaya çıkar. Lenf nodlarında, karaciğer ve/veya dalakta büyüme görülür. Olguların %20'sinde akciğer tutulumu bildirilmiştir. İmmunsupresyon ile ilişkilidir. Allojenik nakillerde otolog nakillere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Epstein-Barr virüs ile enfekte lenfositlerin proliferasyonu ile

karakterizedir. Akciğer grafisinde ve YÇBT’de mediastinal ve hiler lenf nodlarının eşlik ettiği çok sayıda nodüller izlenir. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Tedavide immunsupresyon tedavisi azaltılır ve anti-B hücre monoklonal antikorları verilebilir (27, 29).

Hava Kaçış Sendromu (“air leak” sendromu): HKHN sonrası görülen pnömotoraks, pnömomediastinum ve interstisyel amfizem tabloları hava kaçış sendromu olarak tanımlanır. Allojenik HKHN sonrasında BO ve kronik GVHH gelişmiş olan hastalarda geç dönem komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte %0,83 ve %5,7 sıklık bildiren çalışmalar vardır. BO olan hastalarda artmış intraalveolar basınç alveolar rüptüre ve interstisyel amfizeme neden olur. Plevral boşluğa rüptür sonucu pnömotoraks gelişebilir. Pnömotoraks ve pnömomediastinum akciğer grafisinde saptanabilir ancak pulmoner interstisyel amfizemi grafide saptamak zordur. Akut göğüs ağrısı ve dispne ile başvuran ve hava kaçış sendromu düşünülen hastalarda akciğer grafisi normal olsa da BT çekilmelidir. BT’de plevral boşluk, mediasten ve subkutan dokudaki hava kolaylıkla seçilebilir. Pnömotoraks gelişen olgularda göğüs tüpü takılır. Mediastinel, subkutan ve interstisyel amfizemde ise konservatif destek tedavileri uygulanır (29, 45).

Solunum Yetmezliği: HKHN sonrası ortaya çıkan özellikle BO ve İAH olmak üzere kronik akciğer komplikasyonları solunum fonksiyonlarında bozulma ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Solunum yetmezliği gelişen hastalar mekanik ventilasyon tedavisine ihtiyaç duyar ve bazı olgularda trakeostomi gerebilir. Dolayısıyla bu komplikasyonları olan hastaların yakın izlemi ve tedavisi gereklidir (27).

2.5.2. Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar

Antimikrobiyal profilaksilerin uygulanması ve solunum yolu enfeksiyonlarının tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen HKHN sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Olguların yaklaşık %40’ından fazlasında enfeksiyöz

komplifikasyonlar nedeniyle ölüm bildirilmiştir. Enfeksiyöz komplifikasyonlar özellikle allojenik nakillerde uzun süreli immunsupresif tedavi ve GVHH'ye bağlı olarak daha sık görülmektedir. HKHN sonrası bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar görülebilir. Myeloablatif hazırlama rejimi ve kök hücre nakli sonrasında immun sistemin toparlanması üç fazda gerçekleşir; 1) Engraftman öncesi faz: 0-30 gün, 2) Engraftman sonrası faz: 30-100 gün, 3) Geç faz: 100 gün ve sonrası. Enfeksiyöz komplifikasyonlar bu dönemlerde görülme durumlarına göre de sınıflandırılabilir. Tablo 2.6 da belli enfeksiyöz etkenler dönemlere göre sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.7: HKHN Sonrası Görülen Enfeksiyöz Pulmoner Komplifikasyonlar

HKHN Sonrası Görülen Enfeksiyöz Pulmoner Enfeksiyonlar	
Engraftman öncesi faz (0-30 gün)	Gram negatif ve gram pozitif bakteriler, <i>Candida</i> , <i>Aspergillus spp.</i> , HSV, RSV, İnfluenza A ve B ve Parainfluenza
Engraftman sonrası faz (30-100 gün)	<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida</i> , CMV, VZV, <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Geç faz (>100 gün)	Kapsüllü bakteriler, CMV, Adenovirüs, HHV 6, <i>Pneumocystis jirovecii</i>

HSV: Herpes Simpleks Virüs, RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs, CMV: Sitomegalavirüs, VZV: Varisella Zoster Virüs, HHV 6: Human Herpes Virüs 6

0-30 Gün (Engraftman öncesi faz) Arası Görülen Enfeksiyöz Pulmoner Komplifikasyonlar

Bu dönemde primer immünolojik bozukluk nötropenidir. Nakil öncesinde verilen kemoterapi mukozal bariyer hasarına neden olur. Nötropeni, mukozal bariyer hasarı ve intravenöz kateter fırsatçı enfeksiyonlar açısından risk faktörüdür. GCSF kullanılarak toplanan periferik kök hücrelerin verilmesi özellikle otolog nakillerde nötropeni engraftmanı süresini kısalttığı için enfeksiyon riskini azaltmaktadır. Bu dönemde en sık bakteriyel enfeksiyonlar görülür. Ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili derin doku enfeksiyonlarına neden olan *Pseudomonas spp.* bu dönemde en yaygın

görülen gram negatif mikroorganizmadır. Septik şok ve akut solunum yetmezliği gelişme riski gram negatif bakterilerde yüksektir. Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus viridans* ve *Enterococcus spp.* de bu dönemde enfeksiyona neden olan etkenlerdir. Gram pozitif bakteriler kateter ilişkili bakteriyemi ve derin doku enfeksiyonlarına neden olmaktadır (7, 32).

Bakteriyel pnömonilerin genellikle nötropenik dönemde %20-50 arası sıklıkta ortaya çıktığı bildirilmiştir, HKHN sonrası ilk 30 gün bakteriyel pnömoniler için riskli dönemi oluşturur. Bakteriyel pnömoni düşünüldüğü durumda mutlaka ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Allojenik nakillerde bakteriyel pnömoni riski daha yüksektir. Nötropeni süresi ve şiddeti, hazırlama rejiminin tipi (myeloablatif rejimlerde risk artmaktadır), GVHH varlığı ve kalıcı kateterlerin kullanımı gibi faktörlerin bu risk ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalarda nötropenik ateş görülür, akciğer grafileri vakaların çoğunda normal bulunabilir. Pnömonik infiltrasyonları göstermede daha duyarlı olan YÇBT febril nötropenik hastalarda görüntülemeye yapılması gerekir. Tanıda BAL ve histopatolojiden de yararlanılabilir (12, 43, 54, 55).

Engraftman süresinde gecikme ve nötropeni süresinde uzama mantar enfeksiyonları riskini artırır. Mantar enfeksiyonları içerisinde sistemik *Candida* enfeksiyonları yaklaşık %15 oranında görülür ve sıklıkla fungemi yapar ve akciğere, diğer organlara ve deriye yayılım olabilir. Flukonazol ile mantar profilaksisi ile erken dönem *Candida* enfeksiyonlarında azalma görülmüş olsa da yapılan çalışmalarda birçok merkezde azol dirençli *Non-albicans Candida* (*Candida glabrata* ve *Candida krusei*) enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir (7, 12). *Aspergillus spp.* ve diğer filamentöz fungal enfeksiyonlar ise bu dönemde daha nadir görülür. AML veya relaps ALL gibi allta yatan hastalıkları olup yoğun myeloablatif hazırlama rejimi alanlarda ve nakil öncesi dönemde invazif aspergillus geçirme öyküsü olan hastalarda daha sık görülür (7).

Toplum kökenli solunum yolu viral enfeksiyonları içerisinde en sık Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV), İnfluenza A ve B ve Parainfluenza görülür. HKHN yapılan ve nakil sonrası akut solunum semptomu olan hastaların yaklaşık üçte birinde bu mikroorganizmalar izole edilmiştir. Erişkinlerde respiratuvar enfeksiyonlara ve çocuklarda bronkopnömoniye neden olan RSV en sık izole edilen viral patojendir. Tedavi edilmemiş RSV pnömonilerinde mortalite %80'lere varabilmektedir. İntravenöz immunglobulin ve ribavirin tedavileri ile erken dönem solunum semptomlarının ortaya çıktığı zamanda tedaviye başlanması ile mortalitenin azaldığı bildirilmiştir. Parainfluenza ve İnfluenza pnömonileri ile bildirilen mortalite oranları ise daha düşüktür. Semptomların başlamasından sonra 48 saat içerisinde erken oseltamivir tedavisinin başlanması ile pnömoniye gidiş önlenebilir. Herpes Simpleks Virüs (HSV) seropozitifliği bulunan hastaların yaklaşık üçte ikisinde ülseratif stomatit şeklinde aktif viral enfeksiyon gelişebilir. HSV diffüz interstisyel pnömoni ve bronkopnömoniye de neden olabilir, enfekte orofarengeal sekresyon bulaşısıyla direkt ya da hematogen yolla yayılır. HSV seropozitif hastalara HKHN sonrası asiklovir profilaksisi gereklidir, ancak profilaksi her zaman komplikasyonlara karşı koruyucu olmayabilir (7, 12, 55).

30-100 Gün (Engraftman sonrası faz) Arası Görülen Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar

Bu dönemde baskın immünolojik bozukluk hücresel immun yetmezliktir, dolayısıyla enfeksiyonlar oldukça sık görülür. Hastaların hücresel immunitelerinin tam olarak düzelmesi bir yıla kadar uzayabilir. Özellikle allojenik HKHN'de engraftman sonrası faz enfeksiyonlar açısından riskli dönemi oluşturur. Engraftman sonrası fazda viral ve fungal enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlara göre daha yaygındır.

HKHN sonrası ciddi bir problem olan invaziv fungal enfeksiyonlar bu fazda siktir. Çok merkezli çalışmalarda HKHN hastalarında invaziv aspergilloz en sık fungal enfeksiyon olarak bildirilmiştir. Görülme sıklığı açısından invaziv aspergillozu kandidiyazis ve mukormikozis takip etmektedir. Uzamış nötropeni, GVHH önlemeye ve tedavi etmeye yönelik

immunsupresif tedaviler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımları mantar pnömonileri için risk faktörleridir.

İnvaziv aspergilloz özellikle engraftman sonrası fazın başlıca enfeksiyonudur. Sıklığı allojenik nakillerde %5-30, otolog nakillerde %1-5 olarak bildirilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada tam uyumlu olmayan allojenik HKHN, siklosporin ve antitümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ajanları kullanımı, yüksek doz steroid tedavisi, eş zamanlı CMV enfeksiyonu risk faktörleri olarak bildirilmiştir. İnvaziv pulmoner aspergillozda (İPA) ateş, plöritik göğüs ağrısı, dispne ve hemoptizi görülür. YÇBT'de konsolidasyon, buzlu cam görünümü, halo ve/veya hilal bulgusu olan nodüller ve plevral effüzyon izlenebilir. Balgam kültürünün negatif gelmesi tanıyı ekarte ettirmez ve genellikle bronkoscopi yapılması ve BAL örneği alınması gerekir. Bronkoskopide bronşiyal mukozaya yapışık sarı-gri renkte nekrotik materyalden oluşan psödomembran yapısı görülür. Tanıda BAL örneğinde galaktomannan düzeyinin sınır değerinin üzerinde saptanmasının yüksek spesifite ve sensiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Serum galaktomannan düzeyi de bakılabilir ancak bazı durumlarda (gastrointestinal GVHH ve beta laktam antibiyotik kullanımı gibi) yanlış pozitif saptanabilmektedir. Doku tanısı altın standart tanı yöntemidir. Tedavide vorikonazol kullanılır. Vorikonazole cevap vermeyen hastalarda ikinci seçenek tedavi olarak ekinokandinler posakonazol ile birlikte ya da tek olarak kullanılabilir. Bazı durumlarda cerrahi rezeksiyon gerekebilir. İnvaziv pulmoner aspergilloza karşı profilaksi oldukça önemlidir; vorikonazol, posakonazol veya itraconazol kullanılabilir (7, 12, 32, 43).

Bu fazda erken CMV reaktivasyonu yaygın görülür. Viral enfeksiyonlar içerisinde bu dönemde en sık viral pnömoni etkeni CMV'dir. CMV pnömonisi allojenik HKHN'de %10-30 oranında görülürken, otolog nakillerde bu oran %1-9'dur. Yüksek riskli hastalarda profilaktik antiviral tedavinin kullanımı ile sıklığında azalma bildirilmektedir. Tanıda klinik ve radyolojik değerlendirme ile birlikte kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu ile kanda ve BAL örneğinde CMV DNA bakılması ve viral kültürler kullanılabilir. Ani başlayan ateş, nonproduktif öksürük, hipoksemi ve dispne görülür, iki hafta gibi kısa bir

sürede akut solunum yetmezliğine ilerleyebilir. Radyolojik görüntülemelerde yamalı konsolidasyon alanları ve nodüllerin eşlik ettiği interstisyel görünüm saptanır. Kesin tanı akciğer biyopsisi örneklerinde intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerin gösterilmesi ile konur. Tedavide gansiklovir ve CMV immunglobulin verilebilir. Profilaksisinde gansiklovir etkin olmasına rağmen myelosupresif etkisi nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır (7, 12, 43, 55).

Varisella-Zoster Virüs (VZV) enfeksiyonları HKHN sonrası dönemde yaygın görülmekle birlikte viremi sonucu gelişen VZV pnömonisi daha nadir rastlanmaktadır. Tedavide intravenöz asiklovir verilir (7, 55).

Engraftman sonrası fazda görülebilen bir başka pnömoni etkeni de *Pneumocystis jirovecii*' dir. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) profilaksisinin rutin kullanımı ile görülme sıklığı azalmıştır. GVHH için immünsüpresif tedavi alan ve uygun profilaksi tedavisi almayan hastalarda *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi açısından dikkatli olunmalıdır. Konjenital immün yetmezliği olan çocuklar ve kronik immün yetmezlik tedavisi altında hastalar risk grubundadır. Klinik olarak dispne, hipoksemi, öksürük ve ateş görülür. Akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar, BT'de buzlu cam görünümü olabilir. Birçok hastada BAL'da pozitiflik saptanır. Tedavide TMP-SMX kullanılır (7, 12, 43).

100 Günden Sonra (Geç Faz) Görülen Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar

Geç faz immunsupresif tedavinin azaltılarak kesildiği ve immün yapılanmanın olduğu dönemdir. Allojenik HKHN yapılan hastalarda genelde bu yapılanma altıncı ay civarında gerçekleşir. Ancak doku grubu uyumlu olmayan donör, kronik GVHH ve hipogamaglobulinemi immunsupresyon döneminde uzamaya neden olabilir (7). HKHN sonrası 100 günden sonra bakteriyel enfeksiyonlar daha nadir görülür ancak immunsupresyon döneminde uzama bakteriyel enfeksiyon riskini artırır. Kapsüllü bakterilerden *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* ve *Neisseria meningitidis* enfeksiyonları görülebilir (7, 32, 55).

Viral enfeksiyonlardan bu dönemde CMV reaktivasyonu görülebilir. CMV aktivasyonu aktif GVHH'si olan, yüksek doz steroid tedavisi (>1 mg/kg prednizon), düşük CD4 sayısı olan ve daha önce CMV aktivasyonu olup CMV tedavisi ve profilaksisi almış hastalarda görülür. Bu dönemde CMV interstisyel pnömoni, kemik iliği yetmezliği, retinit ve ensefalite yol açabilir. Tanıda klinik ve radyolojik değerlendirme yanında CMV'nin kanda ve BAL'da saptanması kullanılır. Ateş, öksürük, farenjit, konjonktivit, akciğer grafisinde spesifik olmayan infiltrasyonlar şeklinde görülebilen Adenovirüs da geç fazda ortaya çıkabilen viral enfeksiyonlardandır. Human Herpes Virüs 6 (HHV 6), Human Metapneumovirus enfeksiyonları da görülebilmektedir. İmmunsuprese hastada HHV 6 ciddi myelosupresyon ve pnömoni yapabilir (7, 32).

Bu fazda *Aspergillus spp.* gibi fungal etkenlerle enfeksiyon da ortaya çıkabilir. Uzamış nötropeni ve hücrel immunitede bozukluğu olanlarda kontamine suların içilmesi veya mikroaspirasyonlarla alınması sonucu *Legionella pneumophila* pnömonileri görülebilir. Endemik bölgelerde *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonları nakil sonrası dönemde ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar arasındadır (7, 32, 43).

2.6. Pulmoner Komplikasyonların Tanısal Değerlendirilmesi

HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası dönemde pulmoner komplikasyon değerlendirilmesi için standart rehberler bulunmamaktadır. Literatürdeki mevcut çalışmalar çoğunlukla tek merkezli retrospektif çalışmalardır. Ancak HKHN sonrası gelişen pulmoner komplikasyonları değerlendirmeye yönelik birtakım yaklaşımlar bulunmaktadır.

Pulmoner komplikasyon gelişiminden şüphelenildiğinde dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Öncelikle hastanın altta yatan hastalığı, uygulanan nakil tipi ve nakil sonrası geçen süre, nakil öncesi dönemde eşlik eden akciğer hastalığı olup olmadığı, immunsupresyon durumu gibi özellikler belirlenmelidir. Öykünün dikkatli sorgulanmasının ardından ikinci önemli basamak detaylı fizik muayenedir. Fizik muayenede solunum sistemi değerlendirmesi ile birlikte mutlaka sistemik muayene de yapılmalıdır.

Örneğin eşlik eden döküntü olması erken dönem komplikasyonlarından olan PERDS açısından uyarıcı olabilir.

Diğer bir basamak ise akciğer görüntülemesi yapılmasıdır. Akciğer ön-arka ve yan grafileri, bilgisayarlı toraks tomografi ve YÇBT kullanılabilir. Radyolojik değerlendirme tanıda yardımcıdır ancak çoğunlukla spesifik değildir. Örneğin plevral effüzyon akciğer grafisinde saptanabilir ancak erken kavitasyon, invaziv mantar enfeksiyonlarında tomografi daha fayda sağlamaktadır. Radyolojik değerlendirmede konsolidasyon alanları, buzlu cam görünümü, nodüller ve hava hapsi alanları yaygın bulgulardır. YÇBT’de hava hapsi ve mozaik perfüzyon BO düşündürürken nodüler görünüm viral pnömoni, mantar pnömonisi veya PTLPH bulgusu olabilir. Tanısal yaklaşımda uygulanabilecek bir diğer yöntem ise fleksible bronkoskopi ve BAL örneği alınmasıdır. BAL örneği enfeksiyöz etkenler ve histopatolojik açıdan değerlendirilebilir. Balgam kültürü, kan kültürü, derin trakeal aspirasyon örneği ve torasentez sıvı örneğinden de yine mikrobiyolojik inceleme için yararlanılabilir. Serolojik testler, serum ve BAL örneğinde galaktomannan düzeyleri de kullanılan tetkikler arasında yer alır. Transbronşiyal biyopsi yapılan durumlar da mevcuttur.

Hastaların takibinde ve tanısında yeri olan bir başka değerlendirme de solunum fonksiyon testlerinin yapılmasıdır. Nakil öncesi dönemde ve izlemde yapılan SFT’ler hastalığın tanısı ve klinik izlemi açısından önemli bir yere sahiptir (12, 27, 43).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 23.01.2017 tarihli oturumunda 02-60-17 karar numarası ile alınmıştır.

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Çocuk Hematoloji hastalarında Ocak 2011 - Aralık 2016 tarihleri arasında hematolojik bir hastalığa bağlı olarak Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) yapılan toplam 103 hasta dâhil edildi. HKHN yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 7 tanesine iki kez nakil uygulanmıştı. Bu 7 hastadan 3 tanesinin ilk nakilleri 2011-2016 yılları arasında olmadığı için sadece bir nakli çalışmaya dâhil edildi. Geriye kalan 4 hastanın ise ikinci nakilleri de araştırmaya dâhil edildi. Sonuç olarak çalışma kapsamında 103 hastanın 107 nakli incelendi ve değerlendirmeler nakil sayısı üzerinden yapıldı. Değerlendirmeler nakil sayısı üzerinden yapıldığı için nakil sayısı hasta sayısı olarak verildi.

3.1. Çalışma Verileri

Çalışmaya dâhil edilen nakillerin hasta özellikleri geriye dönük olarak incelenmiştir ve hastaların cinsiyet, tanı, tanı yaşı, nakil yaşı, tanı-nakil arası geçen süre, nakil özellikleri, nakil öncesinde almış olduğu tedaviler, hazırlama rejimleri, bu rejimlerde kullanılan kemoterapötik ajanlar, radyoterapi alıp almadığı, nakil hazırlık döneminde alınan profilaksi tedavileri, nakil öncesinde yapılan değerlendirmelerine yönelik laboratuvar ve görüntüleme verileri, nakil öncesi öykülerinde akciğer hastalığı olup olmadığı, geçirilmiş cerrahi ve malnutrisyon öyküsü ve eşlik eden komorbidite durumu ile nakil sonrasında myeloid ve trombosit engraftman süreleri belirtilmiştir. Bu faktörlerin pulmoner komplikasyon gelişimi ile ilişkili durumu ve risk faktörü teşkil edip etmediği değerlendirilmiştir. Hastaların HKHN öncesi ve sonrası SFT (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅) ve DLCO değerleri kaydedilmiştir. HKHN sonrası hastalarda gelişen pulmoner komplikasyonlar, sıklıkları,

komplikasyon dönemleri (erken-geç), komplikasyon türleri (enfeksiyöz-enfeksiyon-dışı), komplikasyon epizodları ve bu epizodlarda komplikasyonlara yönelik aldıkları tedaviler ve sağkalım oranları belirtilmiştir.

3.2. Hazırlık Rejimleri ve Profilaksiler

Hastalara verilen hazırlama rejimleri myeloablatif ve myeloablatif olmayan-azaltılmış rejimler olarak gruplandırıldı. Bu gruplama rejimlerin busulfan ve/veya tüm vücut ışınlama (TBI) içerip içermeme durumuna göre yapıldı.

HKHN planlanan hastalara nakil öncesi dönemde GVHH profilaksisi için siklosporin (CSA) ve metotreksat (MTX) tedavileri verildi. Tüm hastalar CSA tedavisi aldı. CSA dozu hedef ilaç düzeyi sağlanacak şekilde ayarlandı. GVHH profilaksisinde MTX alan hastalarda altta yatan hastalık (malign veya malign olmama durumu) ve verici özelliklerine (GVHH oluşturma riski) göre MTX dozları belirlendi. MTX verilmesinin 24.saatinde kalsiyum folinat tek doz uygulandı. Akriba dışı nakillerde GVHH profilaksisi için ATG (Fresenius) uygulandı. Altta yatan hastalık ve verici özelliklerine göre hasta özelinde gerekli modifikasyonlar yapıldı. VOH profilaksisi olarak hastaların hepsine Ursodeoksikolik asit (UDCA) verildi, bir hastada VOH profilaksisinde defibrotid de kullanıldı. Mantar profilaksisinde flukonazol verildi. Ancak alerji, geçirilmiş mantar enfeksiyonu öyküsü olanlarda ve hastanın mevcut klinik durumuna göre bazı hastalarda flukonazol tedavisine ek olarak ya da onun yerine amfoterisin-B, vorikonazol, kaspofungin, posakonazol tedavileri de verildi. Virüs profilaksisi için asiklovir tüm hastalara verildi. Bakterilere karşı profilakside de metronidazol ve siprofloksasin tüm hastalarda kullanıldı. HKHN öncesinde tüm hastalar *Pneumocystis jirovecii* profilaksisi için trimetoprim-sulfametaksazol aldı. Splenektomili hastalara penisilin profilaksisi verildi. İntravenöz immunoglobulin (IVIG) tüm hastalara verildi. Malign olmayan hasta grubunda GCSF tedavisi HKHN sonrası birinci günde başlanıp total nötrofil sayısı ayrı zamanlarda 3 kez $>1500/\text{mm}^3$ saptanana

kadar; malign hasta grubunda ise myeloid engraftman da gecikme olduğu sürece kullanıldı.

3.3. HKHN Endikasyonlarının Gruplandırılması

Hastaların HKHN endikasyonları tanı, tanı grubu ve malignite durumuna göre gruplandırıldı. Malignensi, hemoglobinopati, kemik iliğı yetmezliğı ve hemofagositik sendrom olacak şekilde 4 tanı grubunda incelendi:

- **Malignensi:** ALL, AML, KML, JMML, MDS, bifenotipik lösemi
- **Hemoglobinopati:** Talasemi major, Orak hücreli anemi
- **Kemik iliğı yetmezliğı:** Akkiz aplastik anemi, Fankoni aplastik anemisi, diskeratozis konjenita (DK)
- **Hemofagositik sendrom:** Hereditör lenfhistiyositoz (HLH)

3.4. HKHN Öncesi ve Sonrası Hasta Değerlendirmeleri

Hastaların altta yatan primer hastalıklarına yönelik kemoterapi ve radyoterapi alıp almama durumları kaydedildi ancak almış oldukları kemoterapi ilaçlarının ayrıntılı dökümü yapılmadı. Talasemi major hasta grubunda şelasyon tedavisi alıp almama durumu değerlendirildi fakat şelasyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ayrıntılı kaydedilmedi.

Hastaların tam kan sayımında hemoglobin (Hb), trombosit sayısı (TS) ve total nötrofil sayısı (TNS) değerleri kaydedildi. Kaydedilen veriler hem ortalama ve medyan değerler (dağılımına göre) hem de sınır değerler belirlenerek bu sınırların altında ve üstünde olmasına göre değerlendirildi. Hb için ≤ 8 g/dl ve > 8 g/dl, TS için $\leq 20000/\text{mm}^3$ ve $> 20000/\text{mm}^3$ ve TNS için $\leq 500 /\text{mm}^3$ ve $> 500 /\text{mm}^3$ değerleri alındı (56).

Koagülasyon parametreleri değerlendirmesinde aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protorombin zamanı (PTT) ve INR değerlerine

bakıldı ve bu değerlerden herhangi birinde bozukluk saptanması koagülasyon parametrelerinde bozukluk olarak kaydedildi.

Renal değerlendirmede tam idrar tetkiki, idrar kültürü, renal ultrasonografi (USG) ve böbrek fonksiyon testlerine (kreatinin, BUN, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve ürik asit) bakıldı. Tam idrar tetkikinde bir parametrede bozukluk ve/veya idrar kültüründe üreme olması pozitif bulgu olarak alındı. Renal USG’de böbrek boyutlarında artma veya azalma, parankim ekojenitesinde artma, toplayıcı sistemde ve renal kalikslerde değişiklikler, ektopik böbrek veya nodül olması patolojik bulgular olarak kaydedildi. Böbrek fonksiyon testlerinde bakılan parametrelerin herhangi birisinde laboratuvar referans değerleri ve hastanın yaşına göre yükseklik ve/veya düşüklük olması patolojik olarak kabul edildi.

Hepatik değerlendirme için karaciğer fonksiyon testlerine ve abdomen USG’sine bakıldı. Karaciğer fonksiyon testlerinde alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri kaydedildi ve bu değerlerin herhangi birisinde laboratuvar referans değerleri ve hastanın yaşına göre yükseklik ve/veya düşüklük olması patolojik olarak kabul edildi. Hastalarda total protein, albumin ve direkt-indirekt bilirubin değerlerine de bakıldı ancak verilerinde patolojik bulgu saptanan hasta sayısı istatistiksel değerlendirme için anlamlılık oluşturacak derecede yeterli olmadığı için analiz dışı bırakıldı. Talasemi major hastalarında Pesaro risk sınıflaması için yapılan karaciğer biyopsisi sonuçları kaydedildi.

Nörolojik değerlendirmede elektroensefalografi (EEG), görsel uyartılmış potansiyel (VEP), işitsel uyartılmış potansiyel (BAER) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MR) sonuçları kaydedildi.

Kardiyolojik değerlendirme için telekardiyografi (tele), elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) sonuçları kaydedildi.

İmmunolojik değerlendirmede hastaların immunoglobulin G, A ve M değerlerine bakıldı. Serum immunoglobulin (Ig) değerleri Tezcan ve ark. larının yaşa göre referans aralıkları tablosu esas alınarak normal, yüksek ve düşük olarak gruplandırıldı (57).

Endokrinolojik deęerlendirmede tiroid fonksiyon testlerine (TFT) ve D vitamin düzeyine bakıldı. TFT’de serbest T₄ ve TSH düzeylerine bakıldı ve bu deęerlerin herhangi birinde dūşüklük ve/veya yükseklik patolojik bulgu olarak kaydedildi. D vitamini düzeyi 20 µg/L’nin altında olan deęerler dūşük olarak alındı.

Nutrisyonel değerlendirme için vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeylerine bakıldı. Ferritin referans aralıkları 20-500 ng/mL olarak alındı, vitamin B12 ve folik asit değerleri laboratuvar referans aralıklarına göre değerlendirildi.

Viral seroloji için hepatit serolojisi, CMV IgM, IgG ve CMV PCR, HIV, toxoplasma IgM ve IgG, rubella IgM ve IgG, EBV-VCA IgM ve IgG, HSV 1 ve 2 IgM ve IgG değerleri bilgileri ulaşılabilen hastalarda kaydedildi.

33 hastanın Tüberkülin deri testi (TDT) bilgisine ulaşıldı. TDT sonuçları negatif ve pozitif olarak girildi.

Alt solunum yolları ve akciğerlerin değerlendirmesi için nakil öncesi dönemde hastaların akciğer grafileri ve toraks tomografi görüntüleri kaydedildi. Görüntüleme sonuçları normal ve bulgu saptanan olarak verildi. Görüntülemelerde saptanan bulgular aşığıdaki gibi gruplandırıldı:

Akciğer grafisi:

- Atelektazi tek lob
- Atelektazi birden fazla lob
- Hiperlüsen alan tek lob
- Hiperlüsen alan birden fazla lob
- İnfiltrasyon tek lob
- İnfiltrasyon birden fazla lob
- İntratorasik lenfadenopati
- Kardiyomegali
- Yaygın buzlu cam dansitesi

Toraks tomografisi:

- Atelektazi ve konsolidasyon
- Buzlu cam dansitesi birden fazla lob
- Enfeksiyon dışı patoloji (sekestrasyon, sistemik aberran besleyici arter, mediastende kistik yapı ve hava kisti)
- İnfiltrasyon tek lob
- İntratorasik çok sayıda lenfadenopati ve buzlu cam dansitesi birden fazla lob
- Kalsifik nodül birden fazla lob
- Kaviter lezyon tek lob

Hastaların öyküleri nakil öncesi dönemde geçirilen pulmoner hastalık, pulmoner enfeksiyon, invaziv pulmoner hastalık, toraks cerrahisi ve tüm cerrahi işlemler açısından sorgulandı. Akut göğüs sendromu, astım, tüberküloz teması, plevral effüzyon, atelektazi, invaziv pulmoner enfeksiyon, pulmoner sekestrasyon, tekrarlayan pnömoni tanıları pulmoner hastalık olarak girildi. Pnömoni, mantar pnömonisi, latent tüberküloz enfeksiyonu pulmoner enfeksiyon; pulmoner aspergilloz, ascomices alternia pnömonisi ise invaziv pulmoner hastalık olarak kaydedildi. Toraks cerrahisi öyküsü bir hastada pnömotoraks nedeniyle göğüs tüpü takılması şeklindeydi. Hastaların tümüne HKHN öncesi santral venöz kateter takıldı, bu işlem hastaların tümüne uygulandığı için tüm cerrahi işlemler içerisinde alınmadı. Splenektomi, hipospadias onarımı, inguinal herni operasyonu, ileus nedeniyle operasyon, spinal kitle eksizyonu, göğüs tüpü takılması, ooferektomi, renal taş operasyonu, appendektomi, maksiller sinüs biyopsisi, endoskopik sinüs cerrahisi, tonsillektomi, adenoidektomi, strabismus düzeltilmesi, kolesistektomi, parsiyel nefrektomi ve orşiektomi bu grupta girildi.

Hastaların boy ve kiloları "Türk Çocuklarının Persentil Büyüme Eğrileri" ne göre değerlendirildi (58). Bu eğrilerde değerlerinin 3 persentilin altında olması durumuna ve öykülerine göre malnutrisyon olup olmadığı belirlendi.

Hastaların öykülerinde bulunan ve eşlik eden hastalık durumları komorbidite olarak girildi. Gelişme geriliği, Noonan Sendromu, gonadal disgenezi, Glanzman trombastenisi, arkus aorta anomalisi, karaciğer enzim yüksekliği, geçirilmiş venookluzif kriz ve tiroid bezi hipoplazisi durumları komorbidite olarak kaydedilen hastalıklara örnek olarak verilebilir.

HKHN sonrası engraftman zamanı (hazırlama rejiminden sonra ortaya çıkan aplazi sonrası, verilen hematopoetik hücrelerin konakçıda yerleşmesi durumu) myeloid ve trombosit engraftman süreleri şeklinde kaydedildi. Engraftman süreleri 22 gün altı ve 22 gün ve üzeri olarak gruplandırıldı.

Hastaların HKHN sonrası erken dönemde mukozit geçirme durumu kaydedildi.

3.5. HKHN Öncesi ve Sonrası SFT ve DLCO Değerlendirmeleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi Göğüs, İmmunoloji ve Allerji Solunum Fonksiyonu Ünitesi ve AÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Testleri Laboratuvarı 'nda yapılan SFT (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅) ve DLCO ölçümleri kullanıldı. HKHN sonrası 6.ay, 12.ay, 24.ay değerleri ve 2 yıldan sonra 6 yıla kadar senelik en iyi SFT ve DLCO değerleri alındı. Hastaların SFT'leri normal, obstrüktif ve restriktif olarak yorumlandı. Aynı zamanda her parametrenin yüzde değeri normal ve azalmış olarak gruplandırıldı ve aşağıdaki kriterler bu gruplandırmada esas alındı.

FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC → ≥ % 80 normal

< % 80 azalmış

FEF₂₅₋₇₅ → > %70 normal

≤ %70 azalmış

3.6. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyon; HKHN sonrası dönemde akciğer görüntülemelerinde (akciğer grafisi ve/veya toraks tomografisi) yeni gelişimli infiltrasyon saptanması, solunum sıkıntısı bulguları, hışıltı, oskultasyonda ral, ronküs, solunum seslerinde azalma, hipoksi ve hemoptiziden birinin saptanması olarak değerlendirilmiştir.

3.6.1. Pulmoner Komplikasyonların Sınıflandırılması

Erken Pulmoner Komplikasyon: HKHN sonrasında ilk 100 gün içerisinde ortaya çıkan komplikasyonlar olarak değerlendirilmiştir.

Geç Pulmoner Komplikasyon: HKHN sonrasında 100 günden sonra ortaya çıkan komplikasyonlar olarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyon: Klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkik sonuçlarında enfeksiyöz tutulum düşündüren ve antimikrobiyal tedaviden fayda gören pnömoniler enfeksiyöz pulmoner komplikasyon olarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyon-dışı Pulmoner Komplikasyon: Çalışmaya dâhil edilen hastalarda görülen enfeksiyon-dışı pulmoner komplikasyonlar genel bilgilerde 2.5.1. başlığı altında belirtilen kriterler göz önüne alınarak aşağıdaki gibi gruplandırılmıştır:

- Periengraftman respiratuvar distres sendromu
- Pulmoner ödem ve kapiller kaçış sendromu
- Pulmoner venooklüziv hastalık
- Bronşiyolitis obliterans
- Solunum yetmezliği
- Plevral effüzyon
- Atelektazi
- Pnömotoraks
- Bronşektazi

Çalışmaya dâhil edilen hastalarda ortaya çıkan pulmoner komplikasyonlar epizod sayısı üzerinden de değerlendirilmiştir. Hastalarda ortaya çıkan her bir farklı pulmoner komplikasyon ayrı bir epizod olarak alınmıştır. Epizotlar erken ve geç, enfeksiyöz ve enfeksiyon-dışı olarak da gruplandırılmıştır. Geç dönem komplikasyonların ortaya çıkma zamanları 100-179 gün, 180-364 gün, 365-730 gün ve 730 günden sonra şeklinde sınıflandırılmıştır. Pulmoner komplikasyonlar sırasında kullanılan tedaviler verilmiştir. Tedavi alma durumu ise bir kez ve birden fazla kez alma durumuna göre gruplandırılmıştır, ayrıca bronşiyolitis obliterans gelişen hastalarda kullanılan tedaviler verilmiştir.

3.7. Çalışma Kaynakları

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların verileri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon (KİT) Ünitesi dosya arşivinden ve Avicenna veri tabanı enfeksiyon sisteminden yararlanılarak elde edilmiştir.

3.8. İstatistiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), *Medyan* ($Q1-Q3$) değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin dağılımı Shapiro Wilk, normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde bağımsız örneklem T testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise Mann-Whitney U analizi kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Log-Rank analizi ile yapıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Pulmoner komplikasyon gelişimi için risk faktörlerini araştırmak amacı ile lojistik regresyon modeli kuruldu. Tek değişkenli analizlerde $p<0,1$ olan değişkenler

modele dahil edildi. Lojistik regresyon modelinin uygunluğu Hosmer-Lemeshow testi ile incelendi, $p>0,05$ olarak saptandı.



4. BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2011 - Aralık 2016 tarihleri arasında hematolojik bir hastalığa bağlı olarak Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) yapılan toplam 103 hasta dâhil edildi. HKHN yapılan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 7 tanesine iki kez nakil uygulanmıştı. Bu 7 hastadan 3 tanesinin ilk nakilleri 2011-2016 yılları arasında olmadığı için sadece bir nakli çalışmaya dâhil edildi. Geriye kalan 4 hastanın ise ikinci nakilleri de araştırmaya dâhil edildi. Sonuç olarak çalışma kapsamında 103 hastanın 107 nakli incelendi ve değerlendirmeler nakil sayısı üzerinden yapıldı. Değerlendirmeler nakil sayısı üzerinden yapıldığı için nakil sayısı hasta sayısı olarak verildi.

4.1. HKHN Öncesi Dönem Bulguları

Çalışmaya dâhil edilen hastaların cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında 47'sinin kız (%43.9), 60'ının erkek (%56.1) olduğu saptandı. Verici cinsiyeti açısından değerlendirildiğinde %6.5 oranında cinsiyeti bilinmeyen grup olmakla birlikte; %43 kız, %50.5 erkek cinsiyette verici olduğu görüldü. Alıcı-verici cinsiyet farkı açısından bakıldığında %40 oranında alıcı verici cinsiyet farklı nakil gerçekleştirildiği bulundu. Tablo 4.1'de cinsiyet dağılımları verilmiştir.

Tablo 4.1: HKHN Yapılan Hasta ve Verici Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet (n=107)		n (%)
	Kız	47 (43.9)
	Erkek	60 (56.1)
Verici Cinsiyeti		n (%)
	Kadın	46 (43.0)
	Erkek	54 (50.5)
	Bilinmiyor	7 (6.5)
Alıcı-Verici Cinsiyet Farkı		n (%)
	Alıcı-Verici Cinsiyet Aynı	60 (60)
	Alıcı-Verici Cinsiyet Farklı	40 (40)
	Toplam	100 (100)

n: nakil sayısı, %: yüzde

Hastaların demografik özellikleri incelendiğinde normal dağılım göstermediği için medyan ve çeyrek değerler üzerinden değerlendirme yapıldı. Tanı yaşı, HKHN yaşı, tanı-HKHN arası süre ve HKHN sonrası takip süreleri ay olarak Tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2: HKHN Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri

	Medyan (Q1-Q3)
Tanı yaşı (ay)	24 (6-108)
HKHN yaşı (ay)	117 (60-182)
Tanı-HKHN arası süre (ay)	36 (9-78)
HKHN sonrası takip süresi (ay)	36 (12-60)

Q1-Q3: 1. ve 3. çeyrek değerler

Çalışmaya dâhil edilen hastalar tanıları açısından değerlendirildiğinde, Talasemi major %37.4 oranıyla en çok nakil yapılan hastalık olarak saptandı. Bunu lösemilerden ALL (%15.9) ve AML (%13.1) takip etti. Bifenotipik lösemi (%0.9) ve diskaratozis konjenita (%0.9) ise birer hasta sayıları ile en az nakil

yapılan tanıları içerisinde yer aldı. Bunun yanında tanı grubu göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede malignensi (%45.8) ve hemoglobinopati (%42.1) en sık hastalık grubu iken; hemofagositik sendrom %1.9 oranıyla en az saptanan hastalık grubu oldu. Hastaların %45.8'ine malign bir neden bağlı, %54.2'sine ise malign olmayan bir nedene bağlı olarak nakil yapıldığı görüldü. Hastaların 7 tanesine (%6.5) iki kez nakil uygulandı, %93.5 oranında yapılan nakiller ilk nakildi. İki'den daha fazla nakil yapılan hastamız bulunmamaktaydı. Tanıların dağılım özellikleri Tablo 4.3'te, nakil sayıları Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3: HKHN Yapılan Hastaların Tanı Özellikleri ve Dağılımları

Tanı (n=107)		n (%)
	TM	40 (37.4)
	ALL	17 (15.9)
	AML	14 (13.1)
	MDS	7 (6.5)
	Fankoni AA	6 (5.6)
	JMML	6 (5.6)
	OHA	5 (4.7)
	Akkiz AA	4 (3.7)
	KML	4 (3.7)
	HLH	2 (1.9)
	DK	1 (0.9)
	BifenotipikLösemi	1 (0.9)
Tanı Grubu (n=107)		n (%)
	Malignensi	49 (45.8)
	Hemoglobinopati	45 (42.1)
	Kemik İliği Yetmezliği	11 (10.3)
	Hemofagositik Sendrom	2 (1.9)
Malignite Durumu (n=107)		n (%)
	Malign	49 (45.8)
	Malign olmayan	58 (54.2)

n: nakil sayısı, %: yüzde

Tablo 4.4: Hastaların HKHN Sayısı Özellikleri

Nakil Sayısı (n=107)		n (%)
	Birinci nakil	100 (93.5)
	İkinci nakil	7 (6.5)

n: nakil sayısı, %: yüzde

Hastaların tümüne allojenik nakil uygulandı. Otolog HKHN yapılan hastamız yoktu. En fazla sıklıkta doku tipi tam uyumlu akraba vericiden (%87.9) nakil yapıldığı görüldü. Kök hücre kaynağı açısından bakıldığında %73.9 oranıyla en fazla kemik iliği kullanıldığı görüldü. Hastaların bir tanesine (%0.9) kord kanından nakil gerçekleştirildi. Allojenik nakil tiplerine göre sınıflandırma Tablo 4.5’de verilmiştir.

Tablo 4.5: Allojenik HKHN Özellikleri

Allojenik Transplantasyon Tipi (n=107)		n (%)
	Doku tipi tam uyumlu akraba verici	94 (87.9)
	Doku tipi tam uyumlu olmayan akraba verici	3 (2.8)
	Doku tipi tam uyumlu akraba dışı verici	5 (4.7)
	Doku tipi tam uyumlu olmayan akraba dışı verici	5 (4.7)
Kök Hücre Kaynağı (n=107)		n (%)
	Periferik	24 (22.4)
	Kemik iliği	79 (73.9)
	Kord kanı	1 (0.9)
	Kemik iliği+Periferik	3 (2.8)

n: nakil sayısı, %: yüzde

Hastaların nakil öncesi dönemde almış olduğu tedaviler değerlendirildiğinde %47.7’sinin altta yatan hastalığına bağlı olarak kemoterapi ve %5.6’sının radyoterapi aldığı, 40 talasemi major hastasının da %90’ına şelasyon tedavisi verildiği saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: HKHN Öncesi Bazı Tedavileri Alma Durumuna Göre Dağılım

HKHN Öncesi KT Protokolü (n=107)	n (%)
Almamış	56 (52.3)
Almış	51 (47.7)
HKHN Öncesi RT Protokolü (n=107)	n (%)
Almamış	101 (94.4)
Almış	6 (5.6)
HKHN Öncesi Şelasyon Tedavisi (n=40)	n (%)
Almamış	4 (10.0)
Almış	36 (90.0)

n: nakil sayısı, %: yüzde

Hastaların büyük çoğunluğunun (%90.7'si) myeloablatif hazırlama rejimi, %9.3'ünün ise myeloablatif olmayan-azaltılmış hazırlama rejimi aldığı görüldü. Hazırlık rejiminde %80.4 oranla en fazla siklofosamid kullanıldı, bunu %77.6 oranla busulfan izledi. %9.3 oranıyla en az kullanılan kemoterapötik ajan thiotepaydı. Hastaların %13.1'ine HKHN öncesinde hazırlama rejimi gereği tüm vücut ışınlama uygulandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: HKHN Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri ve Bu Rejimlerde Kullanılan Kemoterapiler

Hazırlık Rejimi (n=107)	n (%)
Myeloablatif	97 (90.7)
Myeloablatif Olmayan-Azaltılmış	10 (9.3)
Hazırlık Rejiminde Kullanılan İlaçlar	n (%)
Siklofosamid	86 (80.4)
Busulfan	83 (77.6)
Anti timosit globulin (ATG)	52 (48.6)
Fludarabin	49 (45.8)
Hidroksiüre	30 (28.0)
Azatioprin	29 (27.1)
Melfalan	14 (13.1)
Etoposid	13 (12.1)
Thiotepa	10 (9.3)
Hazırlık Rejiminde RT Uygulanma Durumu (TBI)	n (%)
	14 (13.1)

n: nakil sayısı, %: yüzde

Hastaların tümüne HKHN öncesinde GVHH profilaksisi için siklosporin verildi. Bunun yanında GVHH profilaksisi için hastaların %72.9'u metotreksat (Mtx) ve %2.8'i mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi de aldı. Venookluzif hastalık (VOH) profilaksisine yönelik hastaların tümüne ursodeoksikolik asit tedavisi verildi, ancak hastaların %7.5'i ek olarak defibrotid tedavisi de aldı. Hastaların tümüne *Pneumocystis jirovecii* profilaksisi olarak trimetoprim-sülfametaksazol, antiviral ve antifungal profilaksi verildi. Mantar profilaksisinde rutin olarak flukonazol kullanıldı ancak hasta özelinde bazı nedenlerden dolayı (allerji, geçirilmiş mantar enfeksiyonu öyküsü vb.) flukonazol yerine ya da flukonazole ek olarak vorikonazol, amfoterisin B, kaspofungin, posakonazol tedavileri uygulandı. Splenektomi öyküsü olan hastalar penisilin profilaksisi aldı. Yüzde 2.8 hastanın da izoniazid (INH) profilaksisi aldığı saptandı. Hastaların nakil öncesi almış olduğu profilaksilere yönelik tedavileri Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: HKHN Öncesi GVHH, VOH ve Antimikrobiyal Profilakside Kullanılan Tedaviler

GVHD Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar (n=107)	n (%)
Metotreksat	78 (72.9)
Mikofenolat Mofetil	3 (2.8)
VOH Profilaksisi (Defibrotid) (n=107)	8 (7.5)
Anti-Fungal Profilakside Kullanılan İlaçlar (n=107)	n (%)
Flukonazol	100 (93.5)
Amfoterisin-B	18 (16.8)
Vorikonazol	3 (2.8)
Kaspofungin	3 (2.8)
Posakonazol	2 (1.9)
Levofloksasin Profilaksisi (n=107)	1 (0.9)
Penisilin Profilaksisi (n=107)	6 (5.6)
INH Profilaksisi (n=107)	3 (2.8)
Seftazidim Profilaksisi (n=107)	2 (1.9)

n: Nakil sayısı; %: Yüzde

Hastaların HKHN öncesi yapılan bazı laboratuvar değerlendirmeleri Tablo 4.9'da sunulmuştur. Tetkiklerin yapıldığı toplam hasta sayısı 'n' değeri olarak verilmiştir ve tabloda patolojik saptanan bulgular gösterilmiştir. Hastaların 104 tanesinde abdomen USG sonucuna ulaşıldı. Abdomen USG'sinde başlıca saptanan bulgular splenomegali, hepatomegali ve hepatosteatozdu. Yüz üç hastada EEG, 102 hastada VEP, 101 hastada BAER ve 57 hastada kraniyal MR sonuçlarına ulaşıldı. BAER tüm hastalarda normal olarak saptandı. Doksan dokuz hastada telekardiyografi görüntülerine, 92 hastada EKG ve 106 hastada EKO sonuçlarına ulaşıldı. Noonan Sendromu, hipertrofik kardiyomiyopati, pulmoner stenoz tanısı olan bir hastanın EKG'sinde sol aks ve telekardiyografisinde kardiyotorasik oranda artma saptandı. Kapak yetmezlikleri ve yapısal anormallikleri, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları EKO'da saptanan belli başlı patolojik bulguları. Yüz yedi hastanın IgG, 106 hastanın IgA ve IgM sonuçlarına ulaşıldı. Endokrinolojik değerlendirmede D vitamini düzeyi sonucu 101 hastada mevcuttu. Nutrisyonel değerlendirme için vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeylerine bakıldı. Yüz üç hastada vitamin B12 ve folik asit, 105 hastada ferritin sonuçlarına ulaşıldı.

Tablo 4.9: HKHN Öncesi Bazı Laboratuvar Değerlendirmeler

Renal Değerlendirme (n=107)	n (%)
TİT Bozukluğu	3 (2.8)
İdrar Kültüründe Üreme	4 (3.7)
BFT Bozukluğu	14 (13.1)
USG'de Bulgu Pozitifliği	14 (13.1)
Hepatik Değerlendirme	n (%)
ALT/AST Yüksekliği	15 (14.0)
Abdomen USG'de Bulgu Pozitifliği (n=104)	75 (72.1)
Nörolojik Değerlendirme	n (%)
EEG Anormalliği (n=103)	8 (7.8)
VEP Anormalliği (n=102)	24 (23.5)
BAER (n=101)	101 (100)
MR Anormalliği (n=57)	33 (57.9)
Koagülasyon Parametrelerinde Bozukluk (n=107)	7 (6,5)

Tablo 4.9 (Devamı): HKHN Öncesi Bazı Laboratuvar Değerlendirmeler

Kardiyak Değerlendirme		n (%)
	Telekardiyografide artmış KTO (n=99)	1 (1.0)
	EKG'de Anormal Bulgu (n=92)	1 (1.1)
	EKO'da Anormal Bulgu (n=106)	15 (14.2)
İmmünolojik Değerlendirme		n (%)
	IgG (n=107)	
	Normal	82 (76.6)
	Düşük	24 (22.4)
	Yüksek	1 (0.9)
	IgA (n=106)	
	Normal	79 (74.5)
	Düşük	25 (23.6)
	Yüksek	2 (1.9)
	IgM (n=106)	
	Normal	56 (52.8)
	Düşük	50 (47.2)
Endokrinolojik Değerlendirme (n=106)		n (%)
	TFT Bozukluğu	2 (1.9)
	D Vitamini Düzeyi (n=101)	n (%)
	Normal	49(48.5)
	Düşük	52(51.5)
Nutrisyonel Değerlendirme		n (%)
	B12 (n=103)	103 (96.3)
	Normal	88 (85.4)
	Düşük	6 (5.8)
	Yüksek	9 (8.7)
	Folik Asit (n=103)	103 (96.3)
	Normal	92 (89.3)
	Düşük	7 (6.8)
	Yüksek	4 (3.9)
	Ferritin (n=105)	105 (98.1)
	Normal	25 (23.8)
	Yüksek	78 (74.3)
	Düşük	2 (1.9)

n: Nakil sayısı; %: Yüzde

Hastaların HKHN öncesinde yapılan viral seroloji değerlendirmeleri Tablo 4.10'da verilmiştir. Tetkiklerin yapıldığı toplam hasta sayısı 'n' değeri olarak gösterilmiştir.

Tablo 4.10: HKHN Öncesi Viral Değerlendirme

(n=107)	n (%)
HBsAg (n=107)	107 (100)
HBsAg negatif	105 (98.1)
HBsAg pozitif	2 (1.9)
AntiHBs (n=107)	107 (100)
AntiHBs negatif	8 (7.5)
AntiHBs pozitif	99 (92.5)
HBeAg (n=84)	84 (78.5)
HBeAg negatif	84 (100)
HBeAg pozitif	0
AntiHBe (n=85)	85 (79.4)
AntiHBe negatif	83 (97.6)
AntiHBe pozitif	2 (2.4)
AntiHBc IgM (n=96)	96 (89.7)
AntiHBc IgM negatif	96 (100)
AntiHBc IgM pozitif	0
AntiHBc IgG (n=84)	84 (78.5)
AntiHBc IgG negatif	78 (92.9)
AntiHBc IgG pozitif	6 (7.1)
AntiHAV IgM (n=104)	104 (97.2)
AntiHAV IgM negatif	104 (100)
AntiHAV IgM pozitif	0
AntiHAV IgG (n=106)	106 (99.1)
AntiHAV IgG negatif	10 (9.4)
AntiHAV IgG pozitif	96 (90.6)
AntiHCV (n=107)	107 (100)
AntiHCV negatif	107 (100)
AntiHCV pozitif	0
AntiHIV (n=107)	107 (100)
AntiHIV negatif	107 (100)
AntiHIV pozitif	0
CMV IgM (n=107)	107 (100)
CMV IgM negatif	104 (97.2)
CMV IgM pozitif	3 (2.8)

Tablo 4.10 (Devam): HKHN Öncesi Viral Değerlendirme

(n=107)	n (%)
CMV IgG (n=107)	107 (100)
CMV IgG negatif	102 (95.3)
CMV IgG pozitif	5 (4.7)
CMV PCR (n=107)	107 (100)
CMV PCR negatif	104 (97.2)
CMV PCR pozitif	3 (2.8)
Toxo IgM (n=106)	106 (99.1)
Toxo IgM negatif	105 (99.1)
Toxo IgM pozitif	1 (0.9)
Toxo IgG (n=107)	107 (100)
Toxo IgG negatif	88 (82.2)
Toxo IgG pozitif	19 (17.8)
Rubella IgM (n=102)	102 (95.3)
Rubella IgM negatif	102 (100)
Rubella IgM pozitif	0
Rubella IgG (n=102)	102 (95.3)
Rubella IgG negatif	15 (14.7)
Rubella IgG pozitif	87 (85.3)
EBV-VCA IgM (n=101)	101 (94.4)
EBV-VCA IgM negatif	99 (98)
EBV-VCA IgM pozitif	2 (2)
EBV-VCA IgG (n=102)	102 (95.3)
EBV-VCA IgG negatif	13 (12.7)
EBV-VCA IgG pozitif	89 (87.3)
HSV 1 IgM (n=102)	102 (95.3)
HSV 1 IgM negatif	100 (98)
HSV 1 IgM pozitif	2 (2)
HSV 1 IgG (n=101)	101 (94.4)
HSV 1 IgG negatif	46 (45.5)
HSV 1 IgG pozitif	55 (54.5)
HSV 2 IgM (n=101)	101 (94.4)
HSV 2 IgM negatif	100 (99)
HSV 2 IgM pozitif	1(1)
HSV 2 IgG (n=101)	101 (94.4)
HSV 2 IgG negatif	97 (96)
HSV 2 IgG pozitif	4(4)

n: Nakil sayısı; %: Yüzde

Çalışmaya dâhil edilen hastaların 33 tanesinde (%30.3) TDTdeğerlerine ulaşılmış olup 107 hastanın 3'ünde nakil öncesinde TDT pozitifliği saptandı. Üç hasta nakil öncesinde INH profilaksisi almıştı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: HKHN Öncesi TDT Durumu

TDT(n=33)		n (%)
	TDT negatif	30 (90.9)
	TDTpozitif	3 (9.1)

n: Nakil sayısı; %: Yüzde

HKHN öncesinde hastaların 95'inin akciğer grafisi görüntülerine ulaşıldı, bunlardan 9 hastada akciğer grafisinde bulgu saptandı. Toplam hasta sayısının %8.4'ünde akciğer grafisinde patolojik bulgu izlendi. Bulgular Tablo 4.12'de verilmiştir. Hastaların 35 tanesinde toraks tomografi görüntülemesi yapılmıştı ve toplam hasta sayısının %13.1'inde bulgu saptandı. Toraks tomografisinde saptanan bulgular Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12: HKHN Öncesi Radyoloji Görüntülemeleri

Akciğer Grafisi (n=95)	n	%
Normal	86	80.4
Bulgu Saptanan	9	8.4
Bulgular	n	%
Atelektazi tek lob	1	0.9
Hiperlügen alan tek lob	1	0.9
İnfiltrasyon birden fazla lob	2	1.9
İnfiltrasyon tek lob	2	1.9
İntratorasik lenfadenopati	1	0.9
Kardiyomegali	1	0.9
Yaygın buzlu cam dansitesi	1	0.9

Tablo 4.12 (Devam): HKHN Öncesi Radyoloji Görüntülemeleri

Toraks Tomografisi (n=35)	n	%
Normal	21	19.6
Bulgu Saptanan	14	13.1
Bulgular	n	%
Atelektazi ve konsolidasyon	1	0.9
Buzlu cam dansitesi birden fazla lob	5	4.7
Enfeksiyon dışı patoloji	3	2.8
İnfiltrasyon tek lob	2	1.9
İntratorasik çok sayıda lenfadenopati ve buzlu cam dansitesi birden fazla lob	1	0.9
Kalsifik nodul birden fazla lob	1	0.9
Kaviter lezyon tek lob	1	0.9

n: Nakil sayısı; %: Yüzde

HKHN öncesinde yapılan spirometrik ölçümlerde bakılan FVC, FEV₁ ve FEV₁ /FVC değerleri normal dağılım göstermediği için medyan ve çeyrek değerler üzerinden değerlendirme yapıldı. FEF₂₅₋₇₅ ve DLCO değerleri ise normal dağılım gösterdiği için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Hastaların 67 tanesinin SFT ve 43 tanesinin DLCO kayıtlarına ulaşıldı. Ancak 2 hastanın FEV₁ /FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerine ulaşamadı. Hastaların spirometrik değerleri normal ve azalmış olarak, SFT'leri de normal, obstrüktif ve restriktif olarak gruplandırıldı. SFT değerlendirmesi yapılan hastalar içerisinde %79.1'inin nakil öncesi SFT'si normal olarak değerlendirildi (Tablo 4.13, Tablo 4.14 ve Tablo 4.15).

Tablo 4.13: HKHN Öncesi SFT Değerleri

SFT	
FVC Medyan (Q1-Q3)	88 (79-102)
FEV ₁ Medyan (Q1-Q3)	93 (82-105)
FEV ₁ /FVC Medyan (Q1-Q3)	102 (96,75-108)
FEF ₂₅₋₇₅ Ortalama (standart sapma)	75,77(25,57)
DLCO Ortalama (standart sapma)	75,81(14,34)

Q1-Q3: 1. ve 3. çeyrek değerler

Tablo 4.14: HKHN Öncesi SFT Değerleri Yorumları

	Normal		Azalmış	
	n	%	n	%
FVC	50	%75	17	%25
FEV₁	60	%90	7	%10
FEV₁/FVC	66	%100	0	%0
FEF₂₅₋₇₅	33	%50	33	%50
DLCO	15	%35	28	%65

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Tablo 4.15: HKHN Öncesi SFT Yorumu

SFT (n=67)	n	%
Normal	53	%79,1
Obstrüktif	4	% 6
Restriktif	10	%14.9

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Hastalar HKHN öncesinde öyküde geçirilmiş pulmoner hastalık, pulmoner enfeksiyon, invaziv pulmoner hastalık bulunup bulunmama ve torasik cerrahi ve tüm cerrahi geçirme durumu açısından incelendi ve eşlik eden malnutrisyon ve komorbidite durumları belirlendi. Hastaların

%47.7'sinde eşlik eden bir komorbidite olduğu, hastaların sadece bir tanesinin toraks bölgesine yönelik işlem geçirdiği (sağda pnömotoraks gelişmesi sonucu göğüs tüpü takılması) saptandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16: HKHN Öncesi Geçirilmiş Hastalık ve Eşlik Eden Hastalık Durumları

n=107	n (%)
Pulmoner Hastalık	20 (18.7)
Pulmoner Enfeksiyon	21 (19.6)
İnvaziv Pulmoner Hastalık	4 (3.7)
Geçirilmiş Toraks Cerrahisi	1 (0.9)
Geçirilmiş Cerrahi	27 (25.2)
Malnütrisyon	11 (10.3)
Komorbidite, n (%)	51 (47.7)

n: Nakil sayısı; %: Yüzde

Hastaların nakil öncesinde bakılan tam kan sayımı değerleri Tablo 4.17'de verilmiştir. Trombosit sayısı ve total nötrofil sayısı normal dağılım göstermediği için medyan ve çeyrek değerler üzerinden değerlendirme yapıldı. Hemoglobın değeri normal dağılım gösterdiği için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Tam kan sayımı parametrelerinin gruplandırılmış şekline göre dağılımı ise Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.17: HKHN Öncesi Tam Kan sayımı Değerleri

Tam Kan Sayımı	
Hb (ortalama (standart sapma)) (g/dl)	10,289(1,7251)
TS (Medyan (Q1-Q3))/(mm³)	196000(90000-292000)
TNS (Medyan (Q1-Q3)) (/mm³)	1900(960-3500)

Hb: Hemoglobın, BK: Beyaz küre, TS: Trombosit sayısı, TNS: Total nötrofil sayısı

Tablo 4.18: HKHN Öncesi Tam Kan Sayımı Değerleri

Parametre	n (%)
Hb	
≤8 (g/dl)	14 (13.1)
>8(g/dl)	93 (86.9)
TS	
≤20000 (/mm ³)	4 (3.7)
>20000 (/mm ³)	103 (96.3)
TNS	
≤500(/mm ³)	18 (16.8)
>500(/mm ³)	89 (83.2)

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Hastaların myeloid ve trombosit engraftman süreleri değerlendirildiğinde toplamda 107 hastanın myeloid engraftman süresi, 101 hastanın trombosit engraftman süresi bilgisine ulaşıldı. Engraftman süreleri gün sayısı normal dağılım göstermediği için medyan ve çeyrek değerler üzerinden değerlendirme yapıldı. Hastaların engraftman süreleri 22 gün altı ve 22 gün ve üzeri olarak sınıflandırıldı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Nakillerin Myeloid ve Trombosit Engraftman Süreleri

Myeloid ES (gün) medyan (Q1-Q3)		16 (15-19)
Myeloid ES (gün) (n=107)		n (%)
	<22	91 (85)
	≥22	16 (15)
	Toplam	107(100)
Trombosit ES (gün) medyan (Q1-Q3)		23 (17-29)
Trombosit ES (gün) (n=101)		n (%)
	<22	42 (41.6)
	≥22	59 (58.4)
	Toplam	101(100)

n: Nakil sayısı, %: Yüzde, ES: Engraftman süresi

4.2. HKHN Sonrası Dönem Bulguları

HKHN sonrasında hastaların %84.1'inde mukozit geliştiği görülürken %15.9'unda mukozit gelişmediği görüldü (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: HKHN Yapılan Hastalarda Mukozit Gelişme Durumu

Mukozit (n=107)		n (%)
	Mukozit gelişti	90 (84.1)
	Mukozit gelişmedi	17 (15.9)

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Hastaların cinsiyet özellikleri pulmoner komplikasyon gelişenlerde ve gelişmeyenlerde karşılaştırıldığında anlamlı p değeri saptanmadı. Erkek hastaların %50'sinde pulmoner komplikasyon gelişirken, %50'sinde pulmoner komplikasyon gelişmedi. Kız hastaların ise %42.55'inde pulmoner komplikasyon gelişti, %57.45'inde pulmoner komplikasyon gelişmedi. Alıcı-verici cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında alıcı-verici cinsiyet farkı olmayan grupta %43.33 oranında pulmoner komplikasyon, alıcı-verici cinsiyet farkı olan grupta ise %50 oranında pulmoner komplikasyon izlendi. Alıcı-verici cinsiyet farkı olan grupta daha yüksek oranda pulmoner komplikasyon geliştiği görülmekle birlikte alıcı-verici cinsiyet farkı ve pulmoner komplikasyon gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,512) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Hasta ve Verici Cinsiyet Dağılımı

	Pulmoner komplikasyon gelişmemiş	Pulmoner komplikasyon gelişmiş	p Değeri
	(n=57)	(n=50)	
Cinsiyet (n=107)	n (%)	n (%)	
Kız (n=47)	27 (57.45)	20 (42,55)	0.444
Erkek (n=60)	30 (50)	30 (50)	
Toplam (n=107)	57 (53.27)	50 (46,73)	
Verici Cinsiyeti	n (%)	n (%)	
Kız (n=46)	24 (%52,17)	22 (47.83)	0.826
Erkek (n=54)	30 (55,56)	24 (44.44)	
Bilinmiyor (n=7)	3 (42,86)	4 (57.14)	
Toplam (n=107)	57 (53,27)	50 (46,73)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Farkı	n (%)	n (%)	
Alıcı-Verici Cinsiyet Aynı	34 (56,67)	26 (43,33)	0,512
Alıcı-Verici Cinsiyet Farklı	20 (50)	20 (50)	
Toplam	54 (54)	46 (46)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta grubu tanı yaşı, HKHN yaşı, tanı-HKHN arası süre ve HKHN sonrası takip süreleri açısından karşılaştırıldığında sadece tanı yaşı açısından iki grup açısından anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0.012$). Pulmoner komplikasyon gelişen grupta medyan tanı yaşı 47 ay, gelişmeyen grupta ise 14 ay olarak saptandı. Pulmoner komplikasyon gelişen grupta tanı yaşının istatistiksel anlamlı şekilde daha ileri olduğu görüldü ($p=0.012$) (Tablo 4.22). Regresyon analizinde de ileri tanı yaşı bir risk faktörü olarak saptandı ($p=0.011$).

Tablo 4.22: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Tanı yaşı, HKHN Yaşı, Tanı-HKHN Arası Süre ve HKHN Sonrası Takip Sürelerinin Karşılaştırılması

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
	Medyan (Q1-Q3)	Medyan (Q1-Q3)	
Tanı yaşı (ay)	14 (6-72)	47 (14.75-144)	0.012
HKHN yaşı (ay)	106 (60-145)	139.5 (70.5-186)	0.172
Tanı-HKHN arası süre (ay)	48 (9.5-94)	24.5 (8-68.25)	0.236
HKHN sonrası takip süresi (ay)	36 (24-60)	24 (12-60)	0.481

n: Nakil sayısı, %: Yüzde, Q1-Q3: 1. ve 3. çeyrek değerler

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup tanı özellikleri açısından değerlendirildiğinde tanı grubu ve malignite durumu karşılaştırmasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.018$ ve $p=0.006$). Malign hastalıklarda %61.22 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken, malign olmayan hastalıklarda %34.48 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ve malign hastalıklarda pulmoner komplikasyon gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p=0.006$) (Tablo 4.23). Ancak yapılan regresyon analizinde tanı grubu ve malignite durumu bir risk faktörü olarak saptanmadı.

Tablo 4.23: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Tanı Özellikleri ve Dağılımları

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
Tanı	n (%)	n (%)	
TM	26 (65)	14 (35)	0.1
ALL	6 (35.29)	11 (64.71)	
AML	7 (50)	7 (50)	
MDS	4 (57.14)	3 (42.86)	
Fankoni AA	3 (50)	3 (50)	
JMML	2 (33.33)	4 (66.67)	
OHA	4 (80.0)	1 (20)	
Akkiz AA	3 (75)	1 (25)	
KML	0 (0)	4 (100)	
HLH	2 (100)	0	
DK	0 (0)	1 (100)	
BifenotipikLösemi	0 (0)	1 (100)	
Toplam	57 (53.27)	50 (46.73)	
Tanı Grubu	n (%)	n (%)	
Malignensi	19 (38.78)	30 (61.22)	0.018
Hemoglobinopati	30 (66.67)	15 (33.33)	
Kemik İliği Yetmezliği	6 (54.55)	5 (45.46)	
Hemofagositik Sendrom	2 (100)	0 (0)	
Toplam	57 (53.27)	50 (46.73)	
Malignite Durumu	n (%)	n (%)	
Malign	19 (38.78)	30 (61.22)	0.006
Malign olmayan	38 (65.52)	20 (34.48)	
Toplam	57 (53.27)	50 (46.73)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta nakil sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.703$) (Tablo 4.24). Allojenik HKHN tipi ve kök hücre kaynağı açısından yapılan değerlendirmede de iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilmedi (sırasıyla $p=0.833$ ve $p=0.083$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.24: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Sayısı

		Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
Nakil Sayısı		n (%)	n (%)	
	Birinci nakil	54 (54.0)	46 (46.0)	0.703
	İkinci nakil	3 (42.9)	4 (57.1)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Tablo 4.25: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Allojenik HKHN Özellikleri

		Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
Allojenik Transplantasyon Tipi		n (%)	n (%)	
	Doku tipi tam uyumlu akraba donör	51 (54.26)	43 (45.74)	0.833
	Doku tipi tam uyumlu olmayan akraba donör	2 (66.67)	1(33.33)	
	Doku tipi tam uyumlu akraba dışı donör	2 (40)	3 (60)	
	Doku tipi tam uyumlu olmayan akraba dışı donör	2 (40)	3 (60)	
	Toplam	57 (53.27)	50 (46.73)	
Kök Hücre Kaynağı		n (%)	n (%)	
	Periferik	9 (37.5)	15 (62.5)	0.083
	Kemik iliği	45 (56.96)	34 (43.04)	
	Kord kanı	0 (0)	1 (100)	
	Kemik iliği+Periferik	3 (100)	0 (0)	
	Toplam	57 (53.27)	50 (46.73)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında HKHN öncesi dönemde hastaların altta yatan hastalıklarına yönelik kemoterapi ve radyoterapi tedavileri almaları yönünden anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.106$ ve $p=1$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Bazı Tedavileri Alma Durumuna Göre Dağılım

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
HKHN Öncesi KT Protokolü	n (%)	n (%)	
Almamış	34 (60.71)	22 (39.29)	0.106
Almış	23 (45.1)	28 (54.9)	
Toplam	57 (53.27)	50 (46.73)	
HKHN Öncesi RT Protokolü	n (%)	n (%)	
Almamış	54 (53.47)	47 (46.53)	1
Almış	3 (50)	3 (50)	
Toplam	57(53.27)	50(46.73)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi

Hastaların hazırlama rejimi olarak myeloablatif ve myeloablatif olmayan azaltılmış hazırlama rejimi almaları açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.748$). Hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlara bakıldığında siklofosfamid kullanılan hastalarda %40.7 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken kullanmayan grupta %71.4 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.011$). Ancak pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın siklofosfamid kullanımına bakıldığında %70 hastanın siklofosfamid kullandığı görüldü. Anti-timosit globulin (ATG) kullanan hastalarda %36.5 oranında, kullanmayan hastalarda ise %56.4

oranında pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.040$). Fakat her iki ilaç için de yapılan regresyon analizinde anlamlı sonuç elde edilmedi. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta HKHN öncesinde total vücut ışınlaması uygulanması bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.402$) (Tablo 4.27).

Tablo 4.27: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri ve Bu Rejimlerde Kullanılan Kemoterapiler

		Pulmoner Komplikasyon		p Değeri
		Gelişmemiş (n=57)	Gelişmiş (n=50)	
		n (%)	n (%)	
Hazırlık Rejimi				
	Myeloablatif	51 (52.58)	46 (47.42)	0.748
	Myeloablatif Olmayan-Azaltılmış	6 (60.0)	4 (40.0)	
	Toplam	57(53.27)	50(46.73)	
Hazırlık Rejiminde Kullanılan İlaçlar				
	Siklofosfamid			
	Kullanmamış	6 (28.57)	15 (71.4)	0.011
	Kullanmış	51 (59.3)	35 (40.7)	
	Busulfan			
	Kullanmamış	12 (50.0)	12 (50.0)	0.715
	Kullanmış	45 (54.2)	38 (45.8)	
	ATG			
	Kullanmamış	24 (43.6)	31 (56.4)	0.040
	Kullanmış	33 (63.5)	19 (36.5)	
	Fludarabin			
	Kullanmamış	33 (56.9)	25 (43.1)	0.413
	Kullanmış	24 (49.0)	25 (51.0)	
	Hidroksiüre			
	Kullanmamış	37 (48.1)	40 (51.9)	0.083
	Kullanmış	20 (66.7)	10 (33.3)	

Tablo 4.27: (Devam) Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri ve Bu Rejimlerde Kullanılan Kemoterapiler

		Pulmoner Komplikasyon		p Değeri
		Gelişmemiş (n=57)	Gelişmiş (n=50)	
		n (%)	n (%)	
Hazırlık Rejiminde Kullanılan İlaçlar				
	AZT			
	Kullanmamış	38 (48.7)	40 (51.3)	0.122
	Kullanmış	19 (65.5)	10 (34.5)	
	Melfalan			
	Kullanmamış	50 (53.8)	43 (46.2)	0.792
	Kullanmış	7 (50.0)	7 (50.0)	
	Etoposid			
	Kullanmamış	49 (52.1)	45 (47.9)	0.524
	Kullanmış	8 (61.5)	5 (38.5)	
	Thiotepa			
	Kullanmamış	54 (55.7)	43 (44.3)	0.184
	Kullanmış	3 (30.0)	7 (70.0)	
Hazırlık Rejiminde RT Uygulanma Durumu (TBI)				
	Uygulanmamış	51 (54.8)	42 (45.2)	0.402
	Uygulanmış	6 (42.9)	8 (57.1)	

n: Nakil sayısı %: Yüzde

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar almış oldukları GVHH, VOH, antifungal, antimikrobiyal, penisilin ve izoniazid (INH) profilaksileri açısından karşılaştırıldığında GVHH profilaksisinde metotreksat (MTX) kullanımında ve VOH profilaksisinde defibrotid kullanımında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.018$ ve $p=0.024$). MTX kullanan hastaların %39.74'ünde pulmoner komplikasyon gelişirken, MTX kullanmayanların %65.52'sinde pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ($p=0.018$). Pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın %62'sinin MTX kullandığı görüldü. Ancak, regresyon analizinde MTX kullanımı bir risk faktörü olarak saptanmadı. Defibrotid kullananlarda %87.5 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken,

kullanmayanlarda %43.43 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. Defibrotid kullanan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla pulmoner komplikasyon geliştiği saptanmış olsa da yapılan regresyon analizinde defibrotid kullanımı bir risk faktörü olarak saptanmadı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi GVHH, VOH ve Antimikrobiyal Profilakside Kullanılan Tedaviler

		Pulmoner Komplikasyon		p Değeri
		Gelişmemiş (n=57)	Gelişmiş (n=50)	
		n (%)	n (%)	
GVHH Profilaksisinde Kullanılan İlaçlar				
	Metotreksat			
	Kullanmamış	10 (34.48)	19 (65.52)	0.018
	Kullanmış	47 (60.26)	31 (39.74)	
	MMF			
	Kullanmamış	56 (53.85)	48 (46.15)	0.598
	Kullanmış	1 (33.33)	2 (66.67)	
VOH Profilaksisi (Defibrotid)				
	Kullanmamış	56 (56.57)	43 (43.43)	0.024
	Kullanmış	1 (12.5)	7 (87.5)	
Anti-Fungal Profilakside Kullanılan İlaçlar				
	Flukonazol			
	Kullanmamış	1 (14.3)	6 (85.71)	0.051
	Kullanmış	56 (56.0)	44 (44.0)	
	Amfoterisin-B			
	Kullanmamış	50 (56.2)	39 (43.8)	0.180
	Kullanmış	7 (38.9)	11 (61.1)	
	Vorikonazol			
	Kullanmamış	56 (53.8)	48 (46.2)	0.598
	Kullanmış	1 (33.3)	2 (66.7)	

Tablo 4.28: (Devam) Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi GVHH, VOH ve Antimikrobiyal Profilakside Kullanılan Tedaviler

		Pulmoner Komplikasyon		p Değeri
		Gelişmemiş (n=57)	Gelişmiş (n=50)	
		n (%)	n (%)	
Anti-Fungal Profilakside Kullanılan İlaçlar				
	Kaspofungin			
	Kullanmamış	56 (53.8)	48 (46.2)	0.598
	Kullanmış	1 (33.3)	2 (66.7)	
Posakonazol				
	Kullanmamış	57 (54.3)	48 (45.7)	0.216
	Kullanmış	0	2 (100)	
Levofloksasin Profilaksisi				
	Kullanmamış	57 (53.77)	49 (46.23)	0.467
	Kullanmış	0	1 (100)	
Penisilin Profilaksisi				
	Kullanmamış	53 (52.48)	48 (47.52)	0.683
	Kullanmış	4 (66.7)	2 (33.3)	
INH Profilaksisi				
	Kullanmamış	55 (52.9)	49 (47.1)	1.000
	Kullanmış	2 (66.7)	1 (33.3)	
Seftazidim Profilaksisi				
	Kullanmamış	55 (52.4)	50 (47.6)	0.497
	Kullanmış	2 (100)	0	

n: Nakil sayısı %: Yüzde

Tablo 4.9 ve Tablo 4.10'da gösterilmiş olan ve hastalara nakil öncesi yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde ve viral seroloji incelemelerinde pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta sadece BFT bozukluğu açısından anlamlı farklılık saptandı. BFT bozukluğu olan hastaların %78.57'sinde pulmoner komplikasyon gelişirken, BFT normal olan

hastaların %41.94'ünde pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$) (Tablo 4.29). Aynı zamanda yapılan regresyon analizinde de BFT bozukluğu pulmoner komplikasyon gelişiminde bir risk faktörü olarak bulundu ($p=0.039$).

Tablo 4.29: Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Böbrek Fonksiyon Testleri

BFT	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
	n (%)	n (%)	
Normal	54 (58,06)	39 (41,94)	0,01
Bozulmuş	3 (21,43)	11 (78,57)	
Toplam	57 (53,27)	50 (46,73)	

n: Nakil sayısı %: Yüzde

TDT açısından bakıldığında TDT pozitif olan hastalarda %33.33 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görülürken, TDT negatif hastalarda %46.67 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı ($p=0.001$). Ancak TDT durumu bilinen 33 hastadan TDT pozitifliği saptanan hasta sayısı yalnızca 3 hasta ile sınırlıydı. TDT pozitif hastaların 2 tanesinde pulmoner komplikasyon gelişmezken bir tanesinde pulmoner komplikasyon gelişti (Tablo 4.30). Regresyon analizinde TDT durumu pulmoner komplikasyon gelişiminde risk faktörü olarak saptanmadı.

Tablo 4.30: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi TDT Durumu

		Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
		n (%)	n (%)	
TDT (n=33)		18 (54.55)	15 (45.45)	0.001
	TDT negatif	16 (53.33)	14 (46.67)	
	TDT pozitif	2 (66.67)	1 (33.33)	

n: Nakil sayısı %: Yüzde

HKHN öncesinde yapılan akciğer radyolojik görüntülemelerinde bulgu olması durumu bakımından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık saptanmadı (p değerleri tabloda sunulmuştur) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Akciğer Radyolojik Görüntülemeleri

	Pulmoner komplikasyon gelişmemiş (n=57)	Pulmoner komplikasyon gelişmiş (n=50)	p Değeri
	n (%)	n (%)	
Akciğer Grafisi (n=95)	50 (52.63)	45 (47.37)	
Normal	46 (53.49)	40 (46.51)	0.731
Bulgu Saptanan	4 (44.44)	5 (55.56)	
Toraks Tomografisi (n=35)	16 (45.71)	19 (54.29)	
Normal	10 (47.6)	11 (52.4)	0.782
Bulgu Saptanan	6 (42.9)	8 (57.1)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında HKHN öncesi spirometrik değerlendirmelerden sadece FEF₂₅₋₇₅ yorumu açısından sınırda anlamlı farklılık saptandı (p=0.049). FEF₂₅₋₇₅ azalmış olanlarda %39.39 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken, FEF₂₅₋₇₅ normal olanlarda %63.64 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü (Tablo 4.32). Ancak FEF₂₅₋₇₅ ortalama değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.221) (Tablo 4.33).

Tablo 4.32: Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenlerde SFT ve DLCO Değerleri

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş	p Değeri
	n (%)	n (%)	
FVC (n=67)	33 (%49,25)	34 (%50,75)	
Normal	24 (%48)	26 (%52)	0,825
Azalmış	9 (%52,94)	8 (%47,06)	
FEV1 (n=67)	33 (%49,25)	34 (%50,75)	
Normal	31 (%51,67)	29 (%48,33)	0,427
Azalmış	2 (%28,57)	5 (%71,43)	
FEV1/FVC (n=66)	33 (%50)	33 (%50)	
Normal	33 (%50)	33 (%50)	--
FEF25-75 (n=66)	32 (%48,48)	34 (%51,52)	
Normal	12 (%36,36)	21 (%63,64)	0,049
Azalmış	20 (%60,61)	13 (%39,39)	
SFT (n=67)	33 (%49,25)	34 (%50,75)	
Normal	25 (%47,17)	28 (%52,83)	0,265
Obstrüktif	1 (%25)	3 (%75)	
Restriktif	7 (%70)	3 (%30)	
DLCO (n=43)	24 (%55,81)	19 (%44,19)	
Normal	8 (%53,33)	7 (%46,67)	0,811
Azalmış	16 (%57,14)	12 (%42,86)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Tablo 4.33: Pulmoner komplikasyon gelişenlerde ve gelişmeyenlerde HKHN Öncesi SFT değerleri

	KOMPLİKASYON YOK	KOMPLİKASYON VAR	p Değeri
FVC Medyan (Q1-Q3)	86 (79-102,5)	90,5 (79,75-102,25)	0,585
FEV₁ Medyan (Q1-Q3)	91 (82-105)	96 (83,25-103,75)	0,787
FEV₁/FVC Medyan (Q1-Q3)	102 (96-107,5)	102 (98,5-108)	1
FEF₂₅₋₇₅ Ortalama (SS)	71,78(24,977)	79,53(25,927)	0,221
DLCO Ortalama (SS)	76,67(14,837)	74,74(14,011)	0,667

Q1-Q3: 1.ve 3. çeyrek değerler SS:standart sapma

HKHN öncesi geçirilmiş pulmoner hastalık ve pulmoner enfeksiyon açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında anlamlı farklılık saptanmadı. İnvaziv pulmoner hastalık öyküsü bulunan 4 hastada nakil sonrası dönemde pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ve p değeri 0.045 ile anlamlı saptandı (Tablo 4.34). Ancak yapılan regresyon analizinde invaziv pulmoner hastalık geçirmiş olma durumu pulmoner komplikasyon gelişimi açısından bir risk faktörü olarak bulunmadı.

Tablo 4.34: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Öncesi Geçirilmiş Hastalık ve Eşlik Eden Hastalık Durumları

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
	n (%)	n (%)	
Pulmoner Hastalık	10 (50)	10 (50)	0.745
Pulmoner Enfeksiyon	8 (38.1)	13 (61.9)	0.12
İnvaziv Pulmoner Hastalık	0	4 (100)	0.045
Geçirilmiş Toraks Cerrahisi	0	1 (100)	0.467
Geçirilmiş Cerrahi	16 (59.26)	11 (40.74)	0.471
Malnütrisyon	4 (36.36)	7 (63.64)	0.235
Komorbidite	23 (45.1)	28 (54.9)	0.106

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları HKHN öncesi tam kan sayımı değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.35). Tam kan sayımı parametrelerinin gruplandırılmış şekline göre karşılaştırma yapıldığında ise sadece trombosit sayısında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.001$). Trombosit sayısı $>20000 /\text{mm}^3$ olan hastalarda pulmoner komplikasyon %46.6 oranında gelişirken, trombosit sayısı $\leq 20000 /\text{mm}^3$ olanlarda pulmoner komplikasyon %50 oranında geliştiği görüldü ($p=0.001$). Ancak iki grup arasında belirgin sayı farkı bulunmaktaydı;

trombosit sayısı ≤ 20000 /mm³ olan sadece 4 hasta varken geri kalan 103 hastanın trombosit sayıları yirmi bin üzerindeydi (Tablo 4.36).

Tablo 4.35: Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda HKHN öncesi tam kan sayımı değerleri -1

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
Hb(ortalama (standart sapma)) (g/dl)	10,226(1,7708)	10,360(1,6864)	0,691
TS (Medyan (Q1-Q3))/(mm³)	205000(103500-347000)	180000(78750-265750)	0,062
TNS (Medyan (Q1-Q3))/(mm³)	2230(980-4040)	1500(907,5-2595)	0,065

Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz küre, TS: Trombosit sayısı, TNS: Total nötrofil sayısı

Tablo 4.36: Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyenlerde HKHN öncesi tam kan sayımı değerleri - 2

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
	n (%)	n (%)	
Hb	57 (53,27)	50 (46,73)	0,755
≤8	8 (57,14)	6 (42,86)	
>8	49 (52,69)	44 (47,31)	
TS	57 (53,27)	50 (46,73)	0,001
≤20000	2 (50)	2 (50)	
>20000	55 (53,4)	48 (46,6)	
TNS	57 (53,27)	50 (46,73)	0,411
≤500	8 (44,44)	10 (55,56)	
>500	49 (55,06)	40 (44,94)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Myeloid ve trombosit engraftman süreleri açısından yapılan değerlendirmede trombosit engraftman süresinde pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.003$). Trombosit engraftman süresi ≥ 22 gün olanlarda pulmoner komplikasyon %33.9 oranında görülürken, trombosit engraftman süresi <22 gün olanlarda %64.3 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü (Tablo 4.37).

Tablo 4.37: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Myeloid ve Trombosit Engraftman Süreleri

		Pulmoner Komplikasyon		p Değeri
		Gelişmemiş (n=57)	Gelişmiş (n=50)	
Myeloid ES (gün) medyan (Q1-Q3)		16 (15-20)	16 (14-18.25)	0.107
Myeloid ES (gün)		n (%)	n (%)	
	<22	47 (51.6)	44 (48.4)	0.422
	≥ 22	10 (62.5)	6 (37.5)	
	Toplam	57 (53.27)	50(46.73)	
Trombosit ES (gün)		n=54	n=47	
Trombosit ES (gün) medyan (Q1-Q3)		23.5 (20-28.5)	19 (14-29)	0.103
Trombosit ES (gün) (n=101)		n (%)	n (%)	
	<22	15 (35.7)	27 (64.3)	0.003
	≥ 22	39 (66.1)	20 (33.9)	
	Toplam	54(53.47)	47 (46.53)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde, ES: Engraftman süresi

Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup HKHN sonrası mukozit gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.576$) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Sonrası Mukozit Gelişme Durumu

	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş (n=57)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş (n=50)	p Değeri
Mukozit (n=107)	n (%)	n (%)	
Mukozit gelişti	49 (54.44)	41 (45.56)	0.576
Mukozit gelişmedi	8 (47.06)	9 (52.94)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Çalışmaya dâhil edilen 107 hastanın 40 tanesi talasemi major hastasıydı. Bu hastalarda diğer hastalardan farklı olarak şelasyon tedavisi alma durumu, ferritin düzeyi ve karaciğer biyopsisi sonucu Pesaro risk sınıflaması gruplandırması açısından bakıldığında pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar grubunda anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.39).

Tablo 4.39: Talasemi Hastalarında Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde Şelasyon Tedavisi, Ferritin Düzeyi ve Pesaro Sınıflaması

Talasemi Hastaları (n=40)	Pulmoner komplikasyon gelişmemiş (n=26)	Pulmoner komplikasyon gelişmiş (n=14)	p değeri
Şelasyon tedavisi	n (%)	n (%)	
Almış	2 (50)	2 (50)	0.602
Almamış	24 (66.7)	12 (33.3)	
Ferritin	n (%)	n (%)	
Normal	1 (100)	0	1
Yüksek	25 (64.1)	14 (35.9)	
Pesaro sınıflaması	n (%)	n (%)	
ClassII (n=8)	5 (62.5)	3 (37.5)	1
ClassIII (n=28)	19 (67.9)	9 (32.1)	

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

4.3. HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlara İlişkin Bulgular

107 hastanın 50'sinde (%46.7) pulmoner komplikasyon gelişirken, 57'sinde (%53.3) pulmoner komplikasyon gelişmediği görüldü. Toplam 107 hastanın 13'ünde (%12.1) erken dönem pulmoner komplikasyon, 26'sında (%24.3) geç dönem pulmoner komplikasyon, 11'inde (%10.3) hem erken hem geç dönemde pulmoner komplikasyon görüldü (Tablo 4.40). Toplamda 115 tane pulmoner komplikasyon epizodu görüldü. Bu epizodların erken ve geç dönem, enfeksiyöz ve enfeksiyon-dışı olma durumuna göre gruplandırması ve görülme oranları Tablo 4.41'de verilmiştir.

Tablo 4.40: HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyonlar

	n	%
Pulmoner Komplikasyon	50	46.7
Erken Dönem PK	13	12.1
Geç Dönem PK	26	24.3
Hem Erken Hem Geç Dönem PK	11	10.3

n: Nakil sayısı, %: Yüzde, PK: Pulmoner komplikasyon

Tablo 4.41: HKHN Sonrası Görülen Pulmoner Komplikasyon Epizodları

Pulmoner Komplikasyon (n=115)	Enfeksiyöz (n=79)		Enfeksiyon-dışı (n=36)	
Erken Dönem (n=27) (%23.5)	Pnömoni	18 (%15.6)	Periengraftman RDS	5 (%4.4)
			Pulmoner ödem ve kapiller kaçış sendromu	3 (%2.6)
			Pulmoner VOH	1 (%0.9)
Geç Dönem (n=88) (%76.5)	Pnömoni	61 (%53.1)	Bronşiyolitis Obliterans	7 (%6)
			Solunum Yetmezliği	7 (%6)
			Plevral Effüzyon	5 (%4.4)
			Atelektazi	3 (%2.6)
			Pnömotoraks	3 (%2.6)
			Bronşektazi	2 (%1.8)
Toplam	79(%68.7)		36(%31.3)	

Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda pnömoni epizotlarında izole edilebilen etkenler açısından değerlendirildiğinde en çok solunum yolu viral panelinde (SYVP) etken pozitifliği saptandı. Toplamda 10 hastada SYVP’de etken saptandı. Saptanan etkenler Adenovirüs, Parainfluenza, Rinovirüs, RSV A/B, influenza A, Coronavirus HKU 1, Bocavirus, metapneumovirus A ve B’ydi. Bir hastada solunum yolu bakteriyel panelinde (SYBP) *Chlamydomphila pneumonia* saptandı. Hastaların da 2 tanesinde balgam kültüründe üreme gösterildi, birinde *Klebsiella Pneumoniae* ESBL+, diğerinde *Streptococcus pneumonia* ve *Candida spp.* üremesi oldu. İki hastanın trakeal aspirat kültüründe üreme saptandı; *Acinetobacter Baumannii* ve *Enterococcus faecium* VRE negatif saptanan etkenlerdi. Toplamda 5 hastaya bronkoskopi yapıldı, iki hastaya 2 farklı dönemde toplamda 2 kez bronkoskopi yapıldı. Bir hastanın BAL örneğinden gönderilen SYBP’de *Legionella Pneumophila* saptandı. Dört hastanın BAL kültüründe üreme oldu ve etken olarak *Enterobacter cloaca* karbepenemaz direnci +, *Candida albicans*, *Haemophilus influenza* ve *Aspergillus fumigatus* görüldü. Bir hastaya plevral yüze yaslı lezyondan biyopsi yapıldı ve patoloji sonucu yaygın nekroz ve enfarkt ile seyreden *Aspergillus fumigatus* olarak raporlandı. Hastaların 3 tanesinde pnömoni epizodları sırasında galaktomannan pozitifliği saptandı. İki hastanın toraks tomografisinde anjiyoinvaziv aspergilloz ile uyumlu görünüm saptandı ancak bu hastalarda mikroorganizma gösterilemedi.

Pulmoner komplikasyonlar sırasında kullanılan tedavilere bakıldığında tüm hastaların %26.2’si bir kez antibakteriyel tedavi alırken, %15.9’unun birden fazla kez antibakteriyel tedavi aldığı görüldü. Hastaların sadece bir tanesine defibrotid ve antikoagülan tedavileri verildi. Tüm hastaların 7 tanesinde (%6.5) pulmoner komplikasyona bağlı mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu (Tablo 4.42).

Tablo 4.42: HKHN Sonrası Pulmoner Komplikasyon Epizotlarında Kullanılan Tedaviler

Tedaviler (n=107)	n	%
Antibakteriyel		
Bir kez	28	26.2
Birden fazla kez	17	15.9
Almamış	62	57.9
Antifungal		
Bir kez	20	18.7
Birden fazla kez	4	3.7
Almamış	83	77.6
Antiviral		
Bir kez	15	14
Almamış	92	86
Steroid		
Bir kez	7	6.5
Almamış	100	93.5
Diüretik		
Bir kez	4	3.7
Almamış	103	96.3
Defibrotid		
Bir kez	1	0.9
Almamış	106	99.1
Antikoagölan		
Bir kez	1	0.9
Almamış	106	99.1
Mekanik ventilasyon		
Uygulanmış	7	6.5
Uygulanmamış	100	93.5

Geç pulmoner komplikasyonların ortaya çıkma zamanları sayı ve yüzde olarak toplam hasta sayısı üzerinden Tablo 4.43'te verilmiştir. Geç dönemde komplikasyonların en sık HKHN sonrası 6 ay-1 yıl (%16.8) arasında ve 1-2 yıl (%15.9) arası dönemde ortaya çıktığı görüldü.

Tablo 4.43: HKHN Sonrası Geç Dönem Pulmoner Komplikasyonların Ortaya Çıkma Zamanı

Geç Pulmoner Komplikasyon Zamanı	n	%
100-179 gün	5	4.7
180-364 gün	18	16.8
365-730 gün	17	15.9
>730 gün	10	9.3

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

Hastaların 7 tanesinde (%6) bronşiyolitis obliterans gelişti. Bu 7 hastada kullanılan tedaviler Tablo 4.44'te verilmiştir.

Tablo 4.44: Bronşiyolitis Obliterans Hastalarında Tedavide Kullanılan Ajanlar

Bronşiyolitis Obliterans (n=7)	n	%
İnhale steroid	7	100
Montelukast sodyum	6	85.7
Azitromisin	6	85.7
İnhale bronkodilatör	5	71.4
Sistemik steroid	2	28.6
İmatinib	1	14.3
Ruxolitinib	1	14.3

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

4.4. HKHN Öncesi ve Sonrası SFT ve DLCO Bulguları

Tüm hastaların HKHN öncesi ve sonrası dönemde SFT ve DLCO değerlerinin normal ve azalmış şeklinde sınıflaması Tablo 4.45'de verilmiştir.

Tablo 4.45: HKHN Öncesi ve Sonrası SFT ve DLCO Değerleri

SFT		HKHN Öncesi	6 ay	12 ay	24 ay	2-3 yıl	3-4 yıl	4-5 yıl	5-6 yıl
FVC	n (%)	67(100)	34 (100)	43 (100)	29 (100)	7 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
	NORMAL	50(75)	24 (71)	31 (72)	20 (72)	3 (43)	1 (33)	1 (50)	1 (50)
	AZALMIS	17(25)	10 (29)	12 (28)	9 (28)	4 (57)	2 (67)	1 (50)	1 (50)
FEV₁	n (%)	67(100)	34 (100)	43 (100)	29 (100)	7 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
	NORMAL	60(90)	29 (85)	32 (74)	25 (74)	3 (43)	2 (67)	1 (50)	1 (50)
	AZALMIS	7(18)	5 (15)	11 (26)	4 (26)	4 (57)	1 (33)	1 (50)	1 (50)
FEV₁/FVC	n (%)	66(100)	34 (100)	42 (100)	29 (100)	7 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
	NORMAL	66(100)	33 (97)	39 (93)	28 (93)	6 (86)	3 (100)	2 (100)	1 (50)
	AZALMIS	0(0)	1 (3)	3 (7)	1 (7)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
FEF₂₅₋₇₅	n (%)	66(100)	34 (100)	43 (100)	29 (100)	7 (100)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
	NORMAL	33(50)	18 (53)	24 (56)	18 (56)	4 (57)	2 (67)	0 (0)	0 (0)
	AZALMIS	33(50)	16 (47)	19 (44)	11 (44)	3 (43)	1 (33)	2 (100)	2 (100)
DLCO	n (%)	43(100)	21 (100)	26 (100)	18 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)
	NORMAL	15(35)	8 (38)	8 (31)	4 (31)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	AZALMIS	28(65)	13 (62)	18 (69)	14 (69)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)

n: Nakil sayısı, %: Yüzde

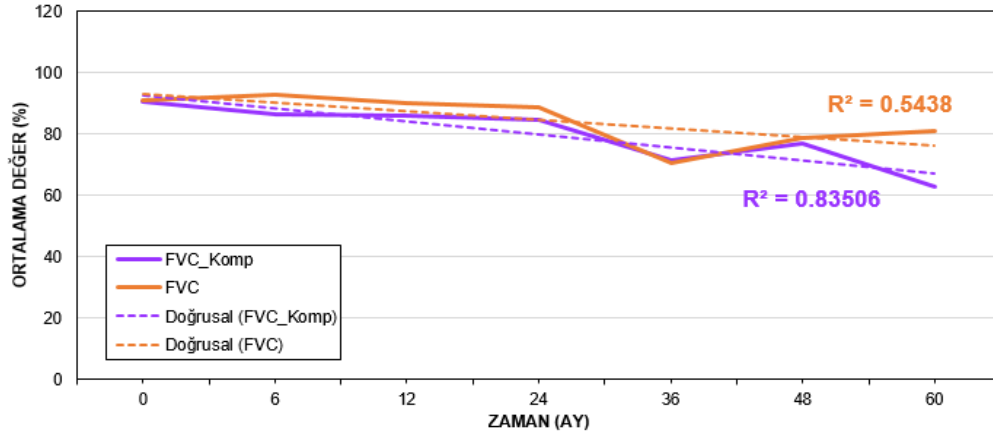
Pulmoner komplikasyon gelişenlerde ve gelişmeyenlerde HKHN sonrası SFT ve DLCO değerleri karşılaştırıldığında sadece DLCO 24. ay değerlerinde iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu. Pulmoner komplikasyon gelişenlerde DLCO 24. ay ortalama değeri 57 (± 20.795), pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde ise 77.88 (± 16.864) saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.036$) (Tablo 4.46).

Tablo 4.46: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde HKHN Sonrası SFT ve DLCO Değerleri

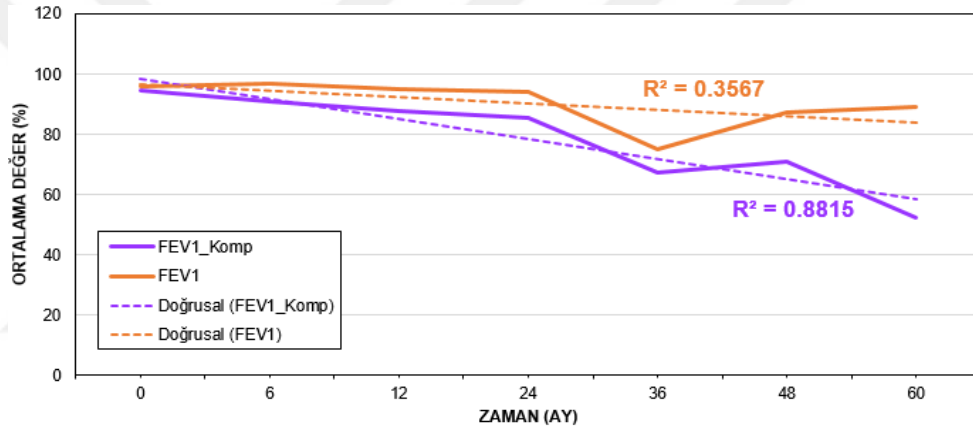
Pulmoner Komplikasyon	Pulmoner Komplikasyon Gelişmemiş		Pulmoner Komplikasyon Gelişmiş		p Değeri
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
FVC_6.ay	92.87	12.766	86.74	12.957	0,178
FEV₁_6.ay	96.53	12.944	90.89	17.751	0,310
FEV₁/FVC_6.ay	104.67	5.602	103.11	10.241	0,600
FEF₂₅₇₅_6.ay	79.20	31.035	81.32	26.535	0,832
DLCO_6.ay	74.63	17.736	70.54	21.438	0,657
FVC_12.ay	89.95	17.183	86.18	13.164	0,423
FEV₁_12.ay	94.76	16.075	87.64	17.341	0,170
FEV₁/FVC_12.ay	104.57	5.555	100.86	10.374	0,156
FEF₂₅₇₅_12.ay	87.19	30.852	76.68	33.791	0,294
DLCO_12.ay	72.00	11.797	75.15	18.511	0,609
FVC_24.ay	88.73	13.688	84.50	17.461	0,472
FEV₁_24.ay	93.80	13.369	85.36	21.378	0,210
FEV₁/FVC_24.ay	105.60	5.409	101.29	10.993	0,201
FEF₂₅₇₅_24.ay	81.80	21.388	67.29	30.086	0,144
DLCO_24.ay	77.88	16.864	57.00	20.795	0,036

SS: Standart sapma

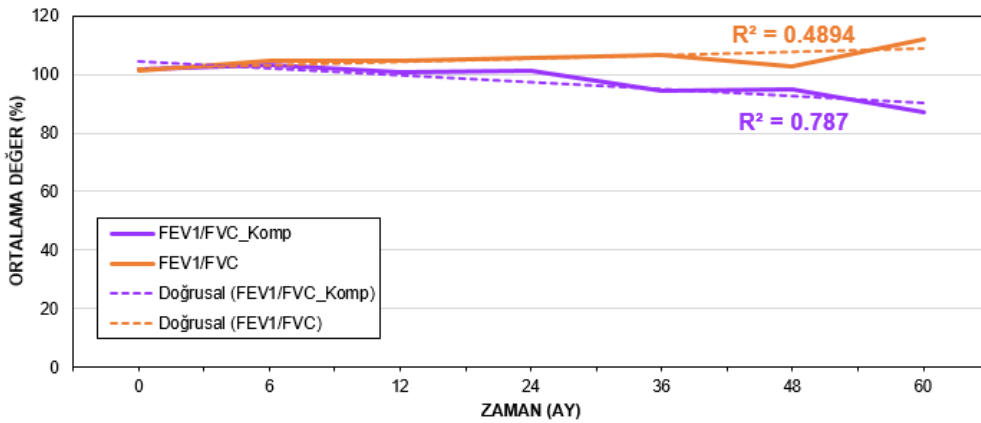
Pulmoner komplikasyon ve gelişmeyen hastalarda FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve DLCO ortalama değerlerinin zamana göre değişimi Şekil 4.1-4.5 'de verilmiştir. Komplikasyon gelişmeyen hastaların değerleri turuncu, gelişen hastaların değerleri mor çizgi ile gösterilmiştir. FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve DLCO parametrelerinin ortalama değer ve zaman korelasyonu çizgisel denklemle (R^2) ifade edilmiştir (grafide kesikli çizgiler).



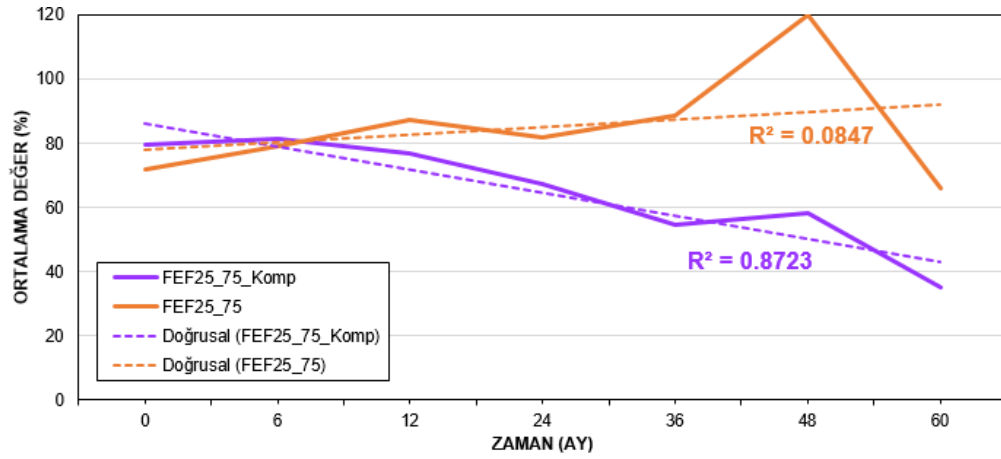
Şekil 4.1: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FVC, Ortalama Değerleri



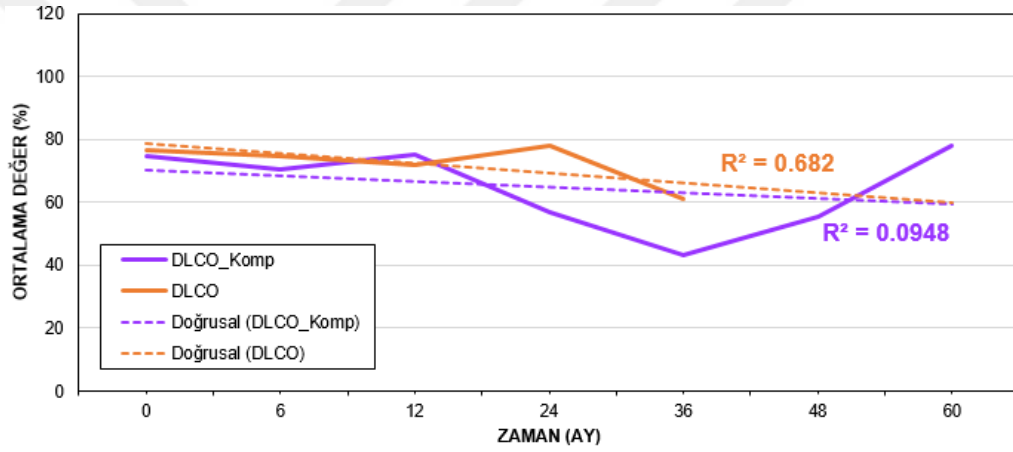
Şekil 4.2: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FEV₁ Ortalama Değerleri



Şekil 4.3: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FEV₁/FVC Ortalama Değerleri



Şekil 4.4: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde FEF₂₅₋₇₅ Ortalama Değerleri

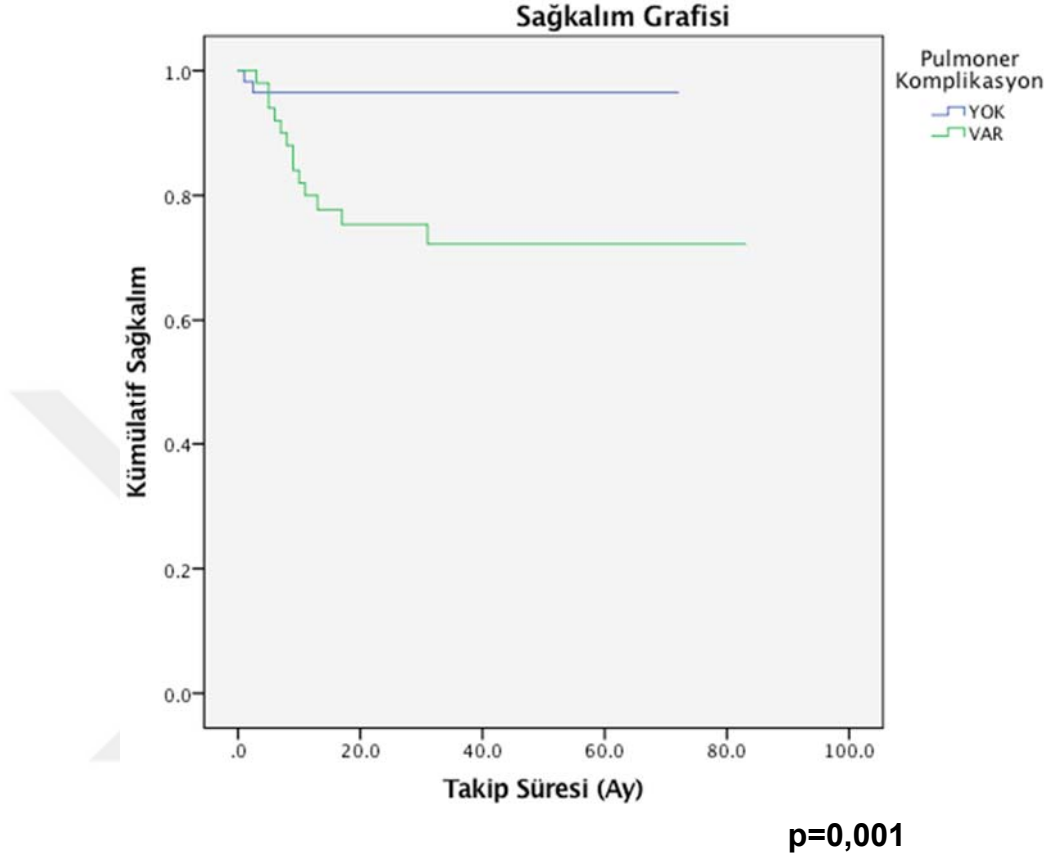


Şekil 4.5: Pulmoner Komplikasyon Gelişenlerde ve Gelişmeyenlerde DLCO Ortalama Değerleri

4.5. Sağkalım-Mortalite ve Regresyon Analizi Sonuçları

Pulmoner komplikasyon gelişiminde risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizinde sadece 2 parametrede anlamlı sonuç saptandı. Tanı yaşı ve HKHN öncesi yapılan değerlendirmede BFT bozukluğu olması pulmoner komplikasyon gelişimi açısından risk faktörü olarak saptandı (sırasıyla $p=0.011$ ve $p=0.039$). İleri tanı yaşı ve BFT'de bozukluk olmasının pulmoner komplikasyon riskini arttırdığı bulundu.

Pulmoner komplikasyon gelişenler ve gelişmeyenler karşılaştırıldığında pulmoner komplikasyon gelişenlerde kümülatif sağkalımın anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0.001$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Sağkalım Analizi

Hastaların HKHN sonrası takip süresi medyan (Q1-Q3) değeri 36 ay (12-60) olarak saptandı. Sağkalım analizine bakıldığında pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda sağkalım oranı %74, pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde sağkalım %96.5, tüm hastalarda ise %86 saptandı. Pulmoner komplikasyon gelişenlerde sağkalım oranında düşme saptandı. Pulmoner komplikasyon gelişenlerde ortalama yaşam süresi 63 ay, pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde ortalama yaşam süresi 69.5 ay ve tüm hastalarda 71.9 ay saptandı (Tablo 4.47 ve Tablo 4.48). Pulmoner komplikasyon gelişenlerde ortalama yaşam süresi düşük bulundu. Mortalite olarak değerlendirildiğinde tüm hastalarda mortalite %14, pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde %3.5 ve pulmoner komplikasyon gelişenlerde

%26 olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların mortalitesinin diğer gruplara daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 4.47: Sağkalım Analizi

	Toplam hasta	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	
			Hasta sayısı	yüzde
Pulmoner Komplikasyon Yok	57	2	55	%96.5
Pulmoner Komplikasyon Var	50	13	37	%74.0
Toplam	107	15	92	%86.0

Tablo 4.48: Sağkalım Ortalaması

	Ortalama			
	Ortalama yaşam	Standart hata	%95 Güven aralığı	
			Alt limit	Üst limit
Pulmoner Komplikasyon Yok	69.535	1.712	66.179	72.891
Pulmoner Komplikasyon Var	63.073	4.746	53.770	72.376
Toplam	71.945	2.644	66.763	77.128

5. TARTIŞMA

Malign ve malign olmayan birçok hastalık grubunda giderek artan sıklıkta ve başarılı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmakta olan HKHN sonrasında ortaya çıkan komplikasyonlar içerisinde pulmoner komplikasyonlar önemli bir yere sahiptir ve genellikle yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Bu komplikasyonlar erişkinlerde iyi belirlenmiş olmakla birlikte çocuklarda yapılmış çalışmalar daha sınırlıdır. Erişkinlerde allojenik nakil yapılan hastalarda akciğer ilişkili komplikasyonların oranı %40-60 olarak bildirilmektedir (2, 3, 59).

Çalışmamızda 103 hastanın 107 nakli retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma sonuçları 107 hasta üzerinden verildi. 107 hastanın 50'sinde (%46.7) pulmoner komplikasyon gelişirken, 57'sinde (%53.3) pulmoner komplikasyon gelişmediği görüldü. Literatürde çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalara bakıldığında Eikenberry ve arkadaşlarının HKHN yapılmış 363 çocuk hastayı değerlendirdiği çalışmada 90 hastada (%25) pulmoner komplikasyon geliştiği, 273 hastada (%75) pulmoner komplikasyon gelişmediği belirtilmiştir (3). Griesse ve arkadaşlarının 138 çocuk hastada gerçekleştirdiği ve 152 naklin incelendiği çalışmada 7 hastada ciddi pulmoner komplikasyonun ortaya çıktığı gösterilmiştir (4). Kaya ve arkadaşlarının HKHN yapılan 110 çocuk hastada yaptığı çalışmada 81 hastada (%74) bir veya daha fazla sayıda pulmoner komplikasyon geliştiği belirtilmiştir (5). Srinivasan ve arkadaşlarının HKHN yapılmış ve nakil sonrasında 10 yıl süreyle takip ettikleri 410 çocuk hastayı içeren değerlendirmesinde 174 hastada (%42) pulmoner komplikasyon geliştiği gösterilmiştir (6). Çalışmamızda ilk üç çalışmadan farklı olarak pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta grup oranları birbiri ile yakın olarak saptanmıştır ve pulmoner komplikasyon gelişme oranı 410 hastayı içeren Srinivasan ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranda bulunmuştur.

Çalışmamızda sağkalım oranları incelendiğinde pulmoner komplikasyon gelişenlerde kümülatif sağkalım oranı gelişmeyenlere oranla

istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. HKHN yapılan hastaların nakil sonrası takip süresi medyan 36 (12-60) aydı. Bu takip süresi içinde sağkalım oranı pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda %74, pulmoner komplikasyon gelişmeyen hastalarda %96.5 saptandı. Mortalite olarak bakıldığında tüm hastaların mortalitesi %14 iken; pulmoner komplikasyon gelişenlerde mortalite %26, pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde %3.5 olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon ilişkili mortalite değerlendirilmedi ancak pulmoner komplikasyon gelişenlerde pulmoner komplikasyona ya da diğer faktörlere bağlı mortalite tüm hasta ve pulmoner komplikasyon gelişmeyen hasta gruplarından daha yüksek bulundu. Literatür çalışmaları değerlendirildiğinde Eikenberry ve arkadaşlarının çalışmasında mortalite pulmoner komplikasyon gelişen grupta %64, pulmoner komplikasyon gelişmeyen grupta %45 olarak verilmiştir (3). Çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda da HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası pulmoner komplikasyon gelişenlerde yaklaşık 3 kat artmış mortalite oranı bildirilmiştir (5, 6). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde pulmoner komplikasyon gelişenlerde mortalite daha yüksek bulundu. Hem literatürde hem de çalışmamızda benzer şekilde HKHN sonrası pulmoner komplikasyon gelişen çocuklarda mortalite yüksek bulunmuştur, dolayısıyla bu komplikasyonların tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi oldukça önem arz etmektedir.

Hastalarda gelişen pulmoner komplikasyonların özelliklerine bakıldığında hastaların %12.1'inde erken, %24.3' geç dönem ve %10.3'ünde hem erken hem geç dönem pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. 107 hastada ortaya çıkan 115 pulmoner komplikasyon epizodunun 79 tanesi (%68.7) enfeksiyöz, %31.3'ü enfeksiyon-dışı komplikasyonlar olarak saptandı. Enfeksiyöz komplikasyonların %53.1 oranında geç dönemde daha sık ortaya çıktığı bulundu. Kaya ve arkadaşlarının 110 HKHN yapılan çocuk hastada yaptığı çalışmada hastaların 81 tanesinde (%74) bir ya da daha fazla pulmoner komplikasyon epizodu geliştiği ve hastaların 53'ünde (tüm hasta sayısının %48'i) enfeksiyöz, 31'inde (tüm hastaların %28.1'i) enfeksiyon-dışı ve 3 tanesinde de (tüm hastaların %2.7'si) hem enfeksiyöz

hem de enfeksiyon-dışı pulmoner komplikasyon geliştiği bildirilmiştir (5). Yine aynı çalışmada 110 hastanın 44 tanesinde (%40) erken, 37 tanesinde geç dönem komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Do Hyoung Lim ve arkadaşlarının HKHN yapılan 287 erişkin hastada yaptığı çalışmada pulmoner komplikasyon gelişen 73 hastanın 40 tanesinde (%54.8) enfeksiyöz komplikasyon, 29'unda (%39.7) enfeksiyon-dışı komplikasyon geliştiği saptanmıştır (60). Srinivasan ve arkadaşlarının çalışmasında ise 144 hastada (%35) enfeksiyöz, 40 hastada (%7) enfeksiyon-dışı komplikasyon geliştiği gösterilmiştir (6). Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde bizim çalışmamızda da 115 pulmoner komplikasyon epizodunda %68.7 oranla enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar daha sık saptandı. Antimikrobiyal profilaksilerin uygulanması ve solunum yolu enfeksiyonlarının tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen HKHN sonrası enfeksiyöz komplikasyonlar hala önemli bir sorun olmaya devam etmektedir ve enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle %40 oranında ölüm bildirilmektedir (12, 43). Enfeksiyöz komplikasyonlar özellikle allojenik nakillerde uzun süreli immunsupresif tedavi ve GVHH'ye bağlı olarak daha sık görülmektedir. Çalışmamızda da tüm hastalara allojenik HKHN yapılmış olması enfeksiyöz komplikasyonların daha sık saptanmış olmasıyla uyumlu bulunmuştur. Önemli bir mortalite nedeni olan ve halen enfeksiyon-dışı komplikasyonlara oranla daha yüksek oranda görülen enfeksiyöz komplikasyonların önlenbilmesine yönelik nakil ünitesindeki tüm çalışanların kişisel hijyeni, nakil ünitelerinin temizliği ve bakımı, sıkı izolasyon koşullarının sağlanması, kateter bakımının özenli şekilde yapılması dikkat dikkat edilmesi gereken konulardır.

Çalışmamızda enfeksiyon-dışı komplikasyonlar içerisinde ise en sık oranda bonşiyolitisi obliterans ve solunum yetmezliği görüldü (her ikisi de 7 hastada ve toplam epizod sayısına göre %6 oranında). Her biri beşer hastada %4.4 oranında görülen periengraftman RDS ve plevral effüzyon ise diğer sık görülen enfeksiyon-dışı komplikasyonlar arasında yer almaktaydı. Yalnızca bir hastada pulmoner VOH görüldü. Literatür çalışmaları değerlendirildiğinde Srinivasan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada enfeksiyon-dışı pulmoner komplikasyon gelişen 30 hastanın (%7) 14'ünde

interstisyel akciğer hastalığı, 6'sında kriptojenik organize pnömoni, 5'inde diffüz alveolar hemoraji ve 5'inde BO geliştiği bildirilmiştir (6). İki ayrı büyük retrospektif çalışmada çocuk ve erişkinleri de içeren popülasyonda İPS sıklığı otolog nakil sonrası %5,7 ve allojenik nakil sonrası %8 olarak verilmiştir (25, 38). Yaş, tüm vücut ışınlama dozu, nakil endikasyonu ve yüksek derece GVHH bulunması risk faktörleri arasındadır. Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında da en sık İPS geliştiği bunu plevral effüzyon ve pulmoner hemorajinin takip ettiği bildirilmiştir ve yine bu çalışmada İPS %56 oranında ölüm nedeni olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda İPS ve diffüz alveolar hemoraji tanısı alan hastamız yoktu. Hastalarımıza İPS tanısının konmamış olmasında iki faktör etkili olmuş olabilir. Birincisi tüm vücut ışınlamasının İPS gelişmesinde önemli bir risk faktörü olmasına rağmen bizim çalışmamızda hastaların sadece %13.1'ine HKHN öncesi tüm vücut ışınlama yapılmıştı. Bu da İPS gelişmesini önlemiş olabilir. İkinci önemli faktör de İPS'nin sıklıkla GVHH ile eş zamanlı olarak bulunmasıdır. Akciğerin kronik GVHH'sine BO denir ve BO gelişmiş olan hastalarda İPS birlikteliğinden şüphelenilmemiş olabilir. Ancak her iki hastalığın tedavisinde de sistemik steroid etkili bir tedavi olması nedeniyle tanısı konulmamış olmasına rağmen İPS de tedavi edilmiş olabilir. Diffüz alveolar hemoraji de HKHN yapılmış çocukların %5'inde görülen bir hastalık olması nedeniyle bizim hastalarımızda ortaya çıkmamış olabilir. Pulmoner ödem ve kapiller kaçış sendromu HKHN sonrası erken enfeksiyon-dışı komplikasyonlar içerisinde yaygın görülen bir komplikasyon olarak bilinmesine rağmen çalışmamızda sadece üç hastada (%2.6) oranında saptandı. Detaylı fizik muayene, yakın hasta takibi, kilo artışı izlemi ve uygun sıvı tedavisi verilmesi ve gerekli durumlarda diüretik tedavinin kullanımıyla pulmoner ödem gelişiminin önlenebileceği bilinmektedir. Hastalarımızda pulmoner ödemin sık saptanmamış olması bu komplikasyonu önlemeye yönelik gerekli müdahalelerin yapılmış olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda 7 hastada ve toplam epizod sayısının %6'sında ortaya çıkan BO en sık görülen enfeksiyon-dışı iki komplikasyondan biriydi. Solunum yetmezliği de aynı sayı ve sıklıkta saptanmıştı. Literatüre

baktığımızda Griese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 138 çocuk hastanın 3 tanesinde BO geliştiği bildirilmiştir (4). Efrati ve arkadaşlarının çalışmasında ise 90 hastanın 7'sinde (%8) BO saptanmıştır (61). Erişkinlerde yapılan birçok çalışmada da HKHN sonrası BO sıklığı %2-24 aralığında, çocuk hastalarda ise %4-9 aralığında bildirilmektedir (51, 62-65). BO sıklığı çalışmamızda da literatür çalışmaları ile benzer oranlarda bulunmuştur. BO gelişimiyle ilişkili çeşitli risk faktörleri bildiren birçok retrospektif çalışmalar mevcuttur. Busulfan içeren hazırlama rejimleri, periferik kök hücre nakli, akraba dışı nakiller, alıcının ileri yaşı, alıcı-verici cinsiyet uyumu, kronik GVHH birlikteliği bunlar arasında yer alır. BO'nun daha çok allojenik HKHN sonrası görüldüğü bilinmektedir. Çalışmamızda da hastalarımızın hepsine allojenik nakil uygulanmıştı, bu durum bronşiyolitis obliterans enfeksiyon-dışı komplikasyonlar içerisinde en sık saptamamızla ilişkili düşünülebilir.

BO tedavisinde amaç akciğer fonksiyonlarında kötüleşmenin engellenmesidir ve gelişmiş olan ciddi havayolu sorunlarını düzeltebilen bir tedavi henüz yoktur. İmmünespresif tedavi verilir. Kalsinörin inhibitörleri, azotiopürin ve steroid tedavileri ile akciğer fonksiyonlarında azalmanın engellendiği yönünde çalışmalar vardır. Uhlving ve arkadaşlarının 2011'de yayınladığı çalışmada Medline'da ingilizce olarak yapılan ve üç ve daha fazla yazarın dâhil olduğu çalışmaları içeren taramada BO tedavisi ile ilgili 2000 yılından itibaren 18 çalışma bulunmuştur (64). Yakın zamanda Bergeron ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada da yine BO tedavi seçeneklerine yönelik benzer çalışmalar sunulmuştur (51). Bu çalışmalarda yüksek doz sistemik steroid, inhale steroid, montelukast sodyum, azitromisin, TNF- α inhibitörü, ekstrakorporel fotoferez, rituksimab, pentostatin, imatinib, talidomid, budenozid, flutikazon, inhale siklosporin tedavileri değerlendirilmiştir. 2016 yılında Williams ve arkadaşlarının çalışmasında flutikazon, azitromisin ve montelukast sodyum tedavilerinin kombine kullanımının ve steroid tedavisinin yeni başlangıçlı BO olgularında akciğer fonksiyonlarında gerilemeyi duraklattığı ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (66). Çalışmamızda BO gelişen 7 hastanın hepsine inhale steroid tedavisi verildi. Hastaların birine inhale steroid tedavisi dışında tedavi

başlanmadı. Geri kalan 6 hastanın hepsi montelukast sodyum ve azitromisin tedavisi de aldı. 2 hasta dışında tüm hastalar sistemik steroid tedavisi aldı. Bir hastaya bu tedavilere ek olarak imatinib ve ruxolitinib tedavisi de verildi. BO gelişen hastaların 3 tanesinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti, iki hasta eksitus oldu, birinde ise çoklu organ yetmezliği gelişti ve yoğun bakım ünitesinde tedavisi devam etmektedir. Çalışmamızda BO gelişen hasta sıklığı belirtilmiş olmakla birlikte BO gelişimi risk faktörleri, tedavi etkinlikleri değerlendirilmemiştir, bu noktalar detaylı bir şekilde ayrı bir çalışma konusu olarak ele alınabilir.

Çalışmamızda HKHN sonrası gelişen 115 pulmoner komplikasyon epizodunu verilen tedaviler açısından değerlendirdiğimizde hastaların 28'inde (%26.2) bir kez, 17'sinde (%15.9) birden fazla kez antibakteriyel tedavi verildiği, hastaların 62'sinde (%57.9) pulmoner komplikasyon epizodları sırasında antibakteriyel tedavi gerekliliği olmadığı görüldü. Hastaların 20'sinde bir kez, 4 tanesinde birden fazla kez mantar tedavisi gerekirken 83 tanesinde (%77.6) mantar tedavisi gerekmedi. 15 hastada bir kez antiviral tedavi verildi, 92 hastaya antiviral tedavi verilmedi. Hastaların 7 tanesi (%6.5) steroid tedavisi aldı. 1 hastaya pulmoner VOH'ye yönelik defibrotid, diüretik ve antikoagülan tedavisi verildi. Pulmoner ödem gelişen 3 hastaya diüretik tedavisi uygulandı. Hastaların 7 tanesinde solunum yetmezliği gelişti ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oldu. Epizodlar sırasında kullanılan tedavilere bakıldığında en sık antimikrobiyal tedavilerin verildiği görüldü. Bu durum %68.7 oranında enfeksiyöz pulmoner komplikasyon epizodu sıklığı ile uyumlu bulundu. Solunum yetmezliği gelişen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan 7 hastanın altısı eksitus oldu, BO ve çoklu organ yetmezliği olan bir hastanın ise yoğun bakım ünitesinde tedavisi devam etmektedir. Literatürde Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %39'unun mekanik ventilasyon gerektirdiği ve en sık enfeksiyöz komplikasyonlarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gerekliliği olduğu bildirilmiştir (5). Çalışmamızda solunum yetmezliği pulmoner komplikasyonlar arasında değerlendirildi ve solunum yetmezliği gelişen hastaların hepsinde mekanik ventilasyon ihtiyacı olduğu görüldü.

Hastalarımızın %90.7'sine myeloablatif hazırlama rejimi kullanılmıştı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında myeloablatif rejim kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı, bu durum hastaların büyük bir kısmında myeloablatif hazırlama rejiminin kullanılmış olmasına bağlı olabilir.

Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapotik ajanlar değerlendirildiğinde çalışmamızda siklofosfamid kullanılan hastalarda %40.7 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken kullanmayan grupta %71.4 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. Siklofosfamid kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az pulmoner komplikasyon geliştiği bulunmasına rağmen pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın %70 gibi yüksek oranda siklofosfamid kullanımı olduğu da saptandı. Literatürde yapılan çalışmalarda siklofosfamidin pulmoner toksik etkisi bildirilmiştir ve HKHN sonrasında interstisyel pnömoni ve organize pnömoni ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (37). Çalışmamızda her ne kadar siklofosfamid kullanan hastalarda pulmoner komplikasyon oranı düşük saptanmış olsa da pulmoner komplikasyon gelişen hastalar içerisinde siklofosmid kullanımının yüksek olduğu (%70) da görülmüştür. Tüm hastalar genelinde bakıldığında HKHN öncesi hazırlama rejimi olarak 86 hastada (%80.4) siklofosfamid kullanılmış olup kullanılmayan hasta sayısı (%19.6) düşük orandadır. Dolayısıyla kullanmayan hasta grubunda daha yüksek oranda pulmoner komplikasyon geliştiği şeklinde bir sonuç çıkmış olmakla birlikte bu durum yapılan regresyon analizinde risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu da siklofosfamid kullanmayan grupta pulmoner komplikasyon gelişme oranının yüksek bulunmasında diğer başka faktörlerin de etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda ATG kullanan hastalarda %36.5 oranında, ATG kullanmayan hastalarda ise %56.4 oranında pulmoner komplikasyon gelişti ve istatistiksel açıdan anlamlı şekilde ATG kullananlarda pulmoner komplikasyonun daha az görüldüğü saptandı. Literatürde Milano ve arkadaşlarının HKHN yapılan 393 erişkin hastada HKHN öncesi hazırlama rejiminde ATG kullanımının HKHN sonrası pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisine yönelik gerçekleştirdiği çalışmada %19 hastada ATG kullanıldığı ve ATG kullanımının nakil sonrası ilk bir yıl içindeki

değerlendirmede pulmoner komplikasyon gelişme riskini azaltmadığı ancak FEV₁/FVC oranındaki azalmaya karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir ve ATG'nin pulmoner komplikasyonlar üzerine etkisine yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu bilgisi verilmiştir (67). Çalışmamızda %48.6 hastada ATG kullanıldığı ve ATG kullanan hastalarda pulmoner komplikasyonun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda görüldüğü gösterildi, ancak regresyon analizinde ATG kullanımının pulmoner komplikasyonlar üzerine etkisi gösterilemedi. ATG ve HKHN sonrası pulmoner etkilerine yönelik yeni ve kapsamlı çalışmaların yapılması bu konu hakkında daha net bilgiler edinilebilmesi için uygun olacaktır.

Busulfan, bleomisin ve fludarabin pulmoner toksik etkileri bilinen diğer başlıca kemoterapötik ajanlardır. Çalışmamızda hiçbir hastamıza hazırlık rejiminde bleomisin tedavisi verilmemişti. Busulfan ve fludarabin kullanımı açısından değerlendirildiğinde pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum fludarabin ve busulfan kullanımının her iki grupta da benzer oranda olmasıyla ilişkili olarak düşünülebilir.

HKHN öncesi hazırlık rejiminde tüm vücut ışınlaması kullanılmasının pnömonitis ve pulmoner fibroze neden olabildiği bilinmektedir. Literatürde Ferry ve arkadaşlarının çocuklarda HKHN sonrası uzun dönem sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada total vücut ışınlaması katarakt, pulmoner disfonksiyon, osteoartiküler komplikasyonlar ve hipotiroidizm ile ilişkili en belirgin risk faktörü olarak gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın 14'üne (%13.1) HKHN öncesi hazırlık rejiminin bir parçası olarak tüm vücut ışınlaması uygulanmıştı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta total vücut ışınlaması alma durumu ile ilişkili istatistiksel anlamlı farklılık gösterilmedi. Bu durum hastaların yalnızca %13.1'lik gibi düşük oranda bir kısmında tüm vücut ışınlaması uygulanmış olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda GVHH profilaksisi için MTX kullanan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha az pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı. Ancak pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın büyük bir

kısımında (31 hasta-%62 oranında) MTX kullanıldığı görüldü. Regresyon analizinde MTX kullanımının pulmoner komplikasyon gelişimi üzerine etkisinin kaybolduğu bulundu. HKHN öncesi VOH profilaksisinde defibrotid kullanımı açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında defibrotid kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ancak bu durum regresyon analizi sonucunda risk faktörü olarak bulunmadı.

Allojenik HKHN sonrası pulmoner komplikasyon oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların tümüne allojenik HKHN yapılmıştı, dolayısıyla allojenik HKHN açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta karşılaştırma yapılamadı. Allojenik nakil tipi açısından bakıldığında da hastaların %87.9'una doku tipi tam uyumlu akraba vericiden nakil gerçekleştirilmişti. Literatürde doku tipi tam uyumlu olmayan vericilerden gerçekleştirilen nakillerde pulmoner komplikasyon oranının arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır ancak çalışmamızda allojenik HKHN tipi açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık görülmedi. Bu sonuç hastaların zaten büyük bir kısmına doku tipi tam uyumlu vericiden nakil yapılmasıyla ilişkili olabilir. Kök hücre kaynağı açısından değerlendirildiğinde de en yüksek oranda (%73.9) kemik iliği kullanıldığı saptandı ve kök hücre kaynağı açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Pulmoner komplikasyon gelişiminde nakil öncesi dönem ve nakil ile ilişkili risk faktörleri içerisinde en önemli risk faktörü olarak altta yatan primer hastalık gösterilmektedir. Örneğin OHA'da nakil öncesi dönemde geçirilen akut göğüs sendromu pulmoner enfarkt ve diğer akciğer sorunları ile sonuçlanabilmektedir ve bu durum nakil sonrası dönemde pulmoner komplikasyon gelişimi için risk faktörü olabilmektedir (11, 19). Çalışmamızda OHA olan 5 hastaya (%4.7) HKHN yapılmıştı. Bu 5 hastanın yalnızca bir tanesinde pulmoner komplikasyon (geç dönem pnömoni) ortaya çıktı. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların tanı özellikleri ve dağılımına bakıldığında hastalık tanıları açısından komplikasyon gelişmeyen grup ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamıza

hematolojik bir hastalığa bağlı olarak HKHN yapılan hastalar dâhil edildi ve dolayısıyla HKHN endikasyonları arasında yer alan diğer hastalıklar açısından değerlendirme yapılmadı. Primer hastalıklar tanı grubu ve malignite durumu açısından gruplandırılarak değerlendirildiğinde ise en fazla malignensi grubunda pulmoner komplikasyon geliştiği ve hemofagositik sendrom grubunda hiç pulmoner komplikasyon gelişmediği görüldü. Altta yatan malign bir hastalığa bağlı yapılan nakillerde pulmoner komplikasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu. Ancak yapılan regresyon analizinde malignite durumunun pulmoner komplikasyon gelişimi üzerine etkisi bulunmadı. Literatür çalışmaları değerlendirildiğinde Eikenberry ve arkadaşlarının çalışmasında solid tümör grubu dışında pulmoner komplikasyon gelişimi açısından farklılık saptanmadığı, solid tümörlerde daha az pulmoner komplikasyon görülmesinin de bu grup hastalıkta otolog naklin daha çok yapılmış olmasına bağlı olabileceği ve bu etkinin de regresyon analizi sonucu kaybolduğu bildirilmiştir (3). Abugideiri ve arkadaşlarının HKHN öncesi tüm vücut ışınlama içeren hazırlık rejimi alan 129 çocuk hastada gerçekleştirmiş olduğu çalışmada da pulmoner komplikasyon gelişiminde hastalık tanıları açısından farklılık gösterilmemiştir (68).

Çalışmamızda pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup cinsiyet ve alıcı-verici cinsiyet uyumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Kız ve erkeklerde yakın oranlarda pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü (kızların %42.5'unda, erkeklerin %50'sinde). Alıcı-verici cinsiyet farklılığı olan nakillerin yarısında pulmoner komplikasyon gelişirken yarısında gelişmediği görüldü. Tanı yaşı, HKHN yaşı, tanı-HKHN arası süresi açısından iki grup arasında yalnızca tanı yaşında istatistiksel farklılık saptandı ve yapılan regresyon analizinde de ileri tanı yaşı pulmoner komplikasyon gelişimi için risk faktörü olarak bulundu. Dâhil edilen tüm hastaların medyan tanı yaşının 24 ay olduğu çalışmamızda pulmoner komplikasyon gelişen hastaların medyan tanı yaşı 47 ay, gelişmeyenlerin ise 14 ay olduğu görüldü. Literatürde ileri tanı yaşının izlemde pulmoner komplikasyon gelişiminde risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar olmasına

rağmen tanı yaşı ile pulmoner komplikasyon arasında ilişki bulunamayan çalışmalar da bulunmaktadır. Efrati ve arkadaşlarının ortalama tanı yaşı 12.6 ± 6.0 yıl olan hastalarla yaptığı çalışmada ileri tanı yaşı ve akciğer fonksiyonlardaki bozulma arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (61). Bizim çalışmamızın medyan tanı yaşı Efrati ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha küçüktü ve HKHN yapılan hastalık tanıları açısından da iki çalışma arasında farklılık bulunmaktaydı. Efrati ve arkadaşlarının çalışmasında solid tümörler, Hodgkin lenfoma gibi onkolojik hastalıklar dâhil edilmişken bizim çalışmamızda sadece hematolojik nedenli hastalıklar dâhil edilmişti. Hastalarımızın daha küçük tanı yaşı bulunması Efrati ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak ileri yaşı risk faktörü olarak bulmamızın nedeni olarak düşünülebilir. Dudek ve arkadaşlarının kemik iliği nakli yapılan 2859 çocuk ve erişkin (medyan yaş 24.7 yıl) hastada yaptığı çalışmada ileri yaş bronşiyolitisi obliterans gelişiminde risk faktörü olarak bulunmuştur (69). Fazekas ve arkadaşlarının allojenik HKHN yapılan 28 yaş altı (medyan yaş 9.3 yıl) hastalarla yaptığı çalışmada da 10 yaştan büyük olmanın pulmoner komplikasyon gelişimiyle belirgin derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir (70).

Pulmoner komplikasyon gelişiminde nakil sayısı, nakil öncesi dönemde altta yatan primer hastalığa ilişkin alınan kemoterapi ve radyoterapi tedavileri ve talasemi hastalarında nakil öncesi dönemde şelasyon tedavisi almış olma durumu açısından yapılan karşılaştırmada pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Nakil öncesi dönemde altta yatan pulmoner hastalıklar açısından bakıldığında invaziv pulmoner hastalık öyküsü olan 4 hastada da pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü, regresyon analizinde ise invaziv pulmoner hastalık geçirme durumu risk faktörü olarak bulunmadı.

HKHN öncesi TDT bakılan 33 hastanın 3 tanesinde TDT pozitifliği saptandı. TDT pozitif 3 hastanın sadece birinde pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. HKHN öncesi TDT pozitifliği olan hastaların hepsine 6 ay tüberküloz profilaksisi tedavisi verilmişti. TDT pozitifliği saptanan hastaların hiçbirinde tüberküloz hastalığı gelişmedi. TDT pozitif hiçbir hastada tüberküloz hastalığı gelişmemiş olması profilaksinin önemini göstermektedir.

HKHN öncesinde akciğer radyolojik değerlendirmelerinde patolojik bulgu olması açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak bu değerlendirmeler her ne kadar risk faktörü olarak gösterilemese de nakil sonrası dönemde gelişen pulmoner ödem, hemoraji, pnömoni ve BO gibi pulmoner komplikasyonlarda nakil öncesi dönem görüntülemeleri ile karşılaştırma yapabilmek ve bazal bilgiler sağlaması açısından oldukça önemlidir.

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda hastaların nakil öncesi yapılan sistemsel değerlendirmeleri ve bu değerlendirmelerdeki tetkik sonuçları da pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında karşılaştırılarak risk faktörü olup olmadıkları değerlendirildi. Yapılan istatistiksel çalışmada renal değerlendirmede bakılan böbrek fonksiyon testlerinde (BFT) patoloji olan hastalarda pulmoner komplikasyon gelişme oranı daha yüksek ve BFT bozukluğu da regresyon analizinde bir risk faktörü olarak bulundu. Bu konu ile ilgili literatür bilgilerine bakıldığında HKHN'den bağımsız olarak böbrek bozuklukları ve pulmoner komplikasyonlar arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Nichols ve arkadaşlarının kemik iliği nakli yapılan 318 çocukta yaptığı retrospektif çalışmada akciğer hastalığı öncesinde artmış serum kreatinin konsantrasyonları (>1.5 mg/dl) akut solunum yetmezliği gelişiminde prediktör olarak bulunmuştur (71). Çalışmamızda böbrek fonksiyon testlerinde bakılan parametrelerin (kreatinin, BUN, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor ve ürik asit) herhangi birisinde hastanemiz laboratuvar referans değerlerine ve hastanın yaşına göre yükseklik ve/veya düşüklük olması patolojik olarak kabul edildi. Ancak bu bozukluğun hangi parametreden kaynaklandığı detaylandırılmadı. HKHN öncesi böbrek fonksiyonlarının pulmoner komplikasyonlar ile ilişkisine yönelik detaylandırılmış çalışmaların yapılması ile daha açıklayıcı bilgiler elde edilebilir.

Çalışmamızda nakil öncesi tam kan sayımı değerlerine yönelik yapılan değerlendirmede parametrelerin gruplandırılmış şekline göre karşılaştırma yapıldığında sadece trombosit sayıları açısından anlamlı farklılık saptandı. Trombosit sayısı >20000 /mm³ olan hastalarda pulmoner komplikasyon

%46.6 oranında gelişirken, trombosit sayısı $\leq 20000 /\text{mm}^3$ olanlarda pulmoner komplikasyon %50 oranında geliştiği görüldü, ancak bu farklılığın iki grup arasındaki belirgin sayı farkından ($>20000 /\text{mm}^3$ olan 103 hasta, $\leq 20000 /\text{mm}^3$ olan 4 hasta) kaynaklanabileceği düşünüldü. Trombosit sayılarının medyan değerleri açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında fark bulunmadı.

Çalışmamıza dâhil edilen hastaların tanıları içerisinde %37.4'le en yüksek orana sahip olan talasemi majör hastalarında yapılan değerlendirmede nakil öncesi şelasyon tedavisi almış olma durumu, nakil öncesi ferritin düzeyinin normal ve yüksek olması ve Pesaro sınıflamasına göre karşılaştırmada pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

HKHN sonrası dönemde ortaya çıkan oral mukozit tablosunun laringeal ve epiglotik ödeme sebep olarak üst solunum yolu obstruksiyonu bulgularına yol açabileceğine dair literatür çalışmaları bulunmaktadır (7, 72). Mukozal bakteriyel kolonizasyon, nazofarenkste bozulmuş mukosiliyer fonksiyon, üst ve alt solunum yolu semptomları, sinüzit, orofarengeal kanama, aspirasyon pnömonisine neden olabilir. Mukozit; oral ve perioral komplikasyonlar içerisinde erken dönem pulmoner komplikasyonlar sınıflamasına da dâhil edilmektedir. Çalışmamızda hastalarımız HKHN sonrası mukozit gelişimi açısından değerlendirildiğinde %84.1'inde mukozit geliştiği görüldü. Ancak mukoziti olan hastalarda pulmoner komplikasyon gelişimi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

HKHN sonrası myeloid ve trombosit engraftman süreleri açısından yapılan değerlendirmede trombosit engraftman süresi <22 gün olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı. Bu durumun nedenini tam olarak açıklayamamak da muhtemel immunolojik bazı mekanizmaların etkili olabileceğini düşündük.

SFT ve DLCO çalışmaları HKHN yapılan hastaların takibinde, pulmoner komplikasyonların öngörülmesinde ve tanısında önemli bir yere

sahiptir. Çalışmamızda HKHN öncesi ve sonrası takiplerdeki 6.ay, 12.ay, 24.ay değerleri ve 2 yıldan sonra 6 yıla kadar senelik en iyi SFT ve DLCO değerleri incelendi. Hastaların SFT'leri normal, obstrüktif ve restriktif olarak yorumlandı. Aynı zamanda her parametrenin yüzde değeri normal ve azalmış şeklinde gereç ve yöntem kısmında belirtilen kriterlere göre gruplandırıldı. Ancak çalışmamızın medyan tanı ve HKHN yaşları ay olarak sırasıyla 24 ay ve 117 ay olduğu için çalışmaya dâhil edilen her hastanın SFT ve DLCO'su yaş ve kooperasyon gibi faktörler nedeniyle yapılamadı. Hastaların verileri geriye dönük olarak tarandığından birtakım hastanın verilerine de ulaşılamadı. Nakil öncesi dönem sonuçları değerlendirildiğinde 67 hastada FVC ve FEV₁, 66 hastada FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ ve 43 hastada DLCO verileri mevcuttu. FVC'nin %75, FEV₁'in %90 hastada ve FEV₁/FVC'nin tüm hastalarda normal olduğu görüldü. FEF₂₅₋₇₅ 'in ise %50 hastada normal %50 hastada azalmış olduğu saptandı. Nakil öncesi dönemde DLCO'nun %65 gibi büyük bir kısım hastada azalmış olduğu görüldü. Parimon ve arkadaşlarının HKHN yapılan 15 yaş üzeri 2852 hastada yaptıkları çalışmada HKHN öncesi %80'nin üzerinde hastada FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ve DLCO değerlerinin normal olduğu gösterilmiştir (26). Gower ve arkadaşlarının yapmış olduğu derleme çalışmasında DLCO'da izole azalmanın en sık rastlanan patoloji olduğu ve HKHN öncesi restriktif akciğer hastalıklarının da bildirildiği görülmüştür (63). Yine aynı çalışmada nakil öncesi dönemde astım tanısı olan hastalar dışında obstrüktif paternin daha az görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda da bu sonuçla uyumlu olarak HKHN öncesi hastaların çoğunluğunda DLCO'da düşüklük olduğu saptandı. Çalışmamızda HKHN yapılan en büyük tanı grubunun talasemi major olmasının nakil öncesi DLCO düşüklüğünün sık görülmesinde önemli bir etken olabileceğini düşündük. Çünkü bu hasta grubunda tekrarlayan kan transfüzyonları akciğerlerde restriktif bozukluğa neden olabilmektedir. Hastaların nakil öncesi SFT değerleri yorumlandığında ise SFT'si yapılan 67 hastanın %79.1'nin normal, %6'sının obstrüktif ve %14.9'unun ise restriktif özellikte olduğu görüldü ve literatür bilgileri ile uyumlu olarak nakil öncesi dönemde restriktif özellikteki SFT değerleri obstrüktif özellikteki SFT değerlerine göre daha sık saptandı.

Literatürde HKHN öncesi SFT değerlerinin HKHN sonrası pulmoner komplikasyonları öngörmeye yardımcı olduğuna ve düşük SFT değerleri olanlarda pulmoner komplikasyonların daha sık görüldüğüne dair çalışmalar vardır (73). Srinivasan ve arkadaşlarının HKHN yapılan 174 çocuk hastada yaptığı retrospektif çalışmada pulmoner komplikasyon gelişenlerde nakil öncesi FEF₂₅₋₇₅ değerlerinin belirgin şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (6). Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise HKHN öncesi azalmış FVC ve FEV₁ değerleri olan hastalarda değerleri normal olanlara göre daha çok erken dönem solunum yetmezliği geliştiği bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızda ise HKHN öncesi FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC medyan değerleri ve FEF₂₅₋₇₅ ve DLCO ortalama değerleri pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak çalışmamızda SFT ve DLCO değerleri olan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle ilişki saptanmamış olabilir.

Literatürde HKHN sonrası takiplerdeki SFT ve DLCO değerlerine yönelik yapılan çalışmalarda birçok çalışmada nakil sonrası erken dönemde DLCO'da nakil öncesi bazal değerlere göre azalma bildirilmiştir. Bu azalmanın nakil sonrası 1-2.yılda bir miktar düzelme göstermesine rağmen uzun dönemde nakil öncesi değerlere dönüş gerçekleşmediği bildirilmiştir (63). Cerveri ve arkadaşlarının 75 çocuk hastada gerçekleştirdiği çalışmada nakil sonrası 3.ve 6. aylarda ortalama FVC ve DLCO'da belirgin azalma saptandığı, zaman içerisinde bu değerlerin kademeli olarak düzeldiği ancak nakil öncesi değerlerin altında kaldığı bildirilmiştir (74). Kaya ve arkadaşlarının çalışmasında ise FVC, FEV₁, total akciğer kapasitesi (TLC) ve DLCO değerlerinde 3. ve 6.aylarda azalma saptandığı, bu azalmanın 12. ve 24. aylarda belirgin iyileşme gösterdiği ancak özellikle FVC ve FEV₁'in nakil öncesi değerlerin oldukça altında kaldığı belirtilmiştir (5).

Çalışmamızda HKHN sonrası takiplerde yapılan değerlendirmede pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında 6., 12. ve 24. ay FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve DLCO ortalama değerleri karşılaştırıldığında 24.ay DLCO değerleri dışında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. 24.ay DLCO pulmoner komplikasyon gelişenlerde

gelişmeyenlere oranla anlamlı şekilde düşük bulundu. 24.aydan sonra mevcut SFT ve DLCO verileri kısıtlı sayıda olduğu için karşılaştırma yapılmadı. HKHN sonrası 6.yıla kadar olan tüm SFT ve DLCO ortalama değerlerinin zamana göre değişimi çizgisel grafiğe döküldüğünde ve ortalama değerler ile zaman korelasyonu doğrusal denklemle ifade edildiğinde pulmoner komplikasyon gelişenlerde tüm parametrelerin zamanla azaldığı görüldü. Ancak pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde zamanla sadece FVC, FEV₁ ve DLCO değerlerinde azalma olduğu görülürken, FEV₁/FVC ve FEF₂₅₋₇₅ değerlerinde zamanla düzelme saptandı. 24.aydan sonra DLCO verilerine ulaşılan hasta sayısının her yıl için 2 hasta ile sınırlı olduğu çalışmamızda bu hastaların 24.ay DLCO'larının da hepsi azalmış olarak saptandı.

Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda HKHN yapılan hastalarda nakil sonrası gelişen pulmoner komplikasyonların, bu komplikasyonların sıklıklarının ve risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu bilgilerin hastaların yönetimi açısından yön gösterici olacağı düşünülmüştür. Büyüme ve gelişme çağı olan çocukluk döneminde radyasyon, ilaç toksisiteleri, immunsupresyona bağlı tekrarlayan enfeksiyonlara karşı hassasiyet de erişkinlere göre daha yüksektir. HKHN sonrası dönemde hastalarda gelişen komplikasyonların içerisinde pulmoner komplikasyonlar önemli bir yere sahiptir ve bu komplikasyonlar yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olarak nakil başarısını ve sağkalım oranlarını sınırlandırabilir. Bu komplikasyonlara neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi hastaların takibinde oldukça önemlidir. HKHN sonrası dönemde solunum fonksiyon testlerinin belli aralıklarla kontrol edilmesi ve değerlendirilmesi geri dönüşümsüz akciğer fonksiyon değişikliklerinin ortaya çıkmasından önce erken dönem tanı sağlaması ve uygun tedavinin başlanması açısından oldukça önemlidir.

Çalışmamızın retrospektif olarak gerçekleştirilmiş olması birtakım veri eksikliklerine neden olmuştur. Dolayısıyla bu konuyla ilgili iyi organize edilmiş ve kapsamlı prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde Ocak 2011 - Aralık 2016 tarihleri arasında hematolojik bir hastalığa bağlı HKHN yapılan toplam 103 hasta dâhil edildi ve dosyaları geriye dönük olarak incelendi. İki kez nakil yapılmış olan 7 hastadan 3 tanesinin ilk nakilleri 2011-2016 yılları arasında olmadığı için sadece birer nakilleri çalışmaya dahil edildi. Geriye kalan 4 hastanın ise ikinci nakilleri de araştırmaya dâhil edildi. Sonuç olarak çalışma kapsamında 103 hastanın 107 nakli incelendi ve değerlendirmeler nakil sayısı üzerinden yapıldı ve nakil sayısı hasta sayısı olarak verildi.

- 1) Çalışmamıza dahil edilen 107 hastanın 50'sinde (%46.7) pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü.
- 2) Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda pulmoner komplikasyon gelişmeyenlere göre kümülatif sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu. Pulmoner komplikasyon gelişenlerde sağkalım oranı %74, gelişmeyenlerde ise %96.5 bulundu. Hastaların HKHN sonrası takip süresi medyan 36 aydı.
- 3) Pulmoner komplikasyon gelişenlerde ortalama yaşam süresi pulmoner komplikasyon gelişmeyenlere göre düşük bulundu (sırasıyla 63 ve 69.5 ay).
- 4) Mortalite olarak değerlendirildiğinde mortalite oranı tüm hastalarda %14, pulmoner komplikasyon gelişmeyenlerde %3.5 ve gelişenlerde %26 olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların mortalitesinin diğer gruplara daha yüksek olduğu saptandı.
- 5) Pulmoner komplikasyonların dönemsel özelliklerine bakıldığında hastaların %12.1'inde erken, %24.3'ünde geç ve %10.3'ünde hem erken hem geç dönem pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü.
- 6) 107 hasta toplamda 115 pulmoner komplikasyon epizodu görüldü.

Bu epizodların 79 tanesi (%68.7) enfeksiyöz, %31.3'ü enfeksiyon-dışı komplikasyonlar olarak saptandı. Enfeksiyöz komplikasyonların %53.1 oranında geç dönemde daha sık ortaya çıktığı bulundu.

- 7) Çalışmamızda enfeksiyon-dışı komplikasyonlar içerisinde ise en sık oranda bronşiyolitisi obliterans ve solunum yetmezliği görüldü (her ikisi de yedişer hastada ve toplam epizod sayısına göre her ikisi de %6 oranında). Her biri beşer hastada ve %4.4 oranlarında görülen periangraftman RDS ve plevral effüzyon ise diğer sık görülen enfeksiyon-dışı komplikasyonlar arasında yer almaktaydı. Yalnızca bir hastada pulmoner VOH görüldü. İPS ve diffüz alveolar hemoraji tanısı alan hastamız yoktu.
- 8) BO gelişen 7 hastanın hepsine inhale steroid tedavisi verildi. Hastaların birine inhale steroid tedavisi dışında tedavi başlanmadı. Geri kalan 6 hastanın hepsi montelukast sodyum ve azitromisin tedavisi de aldı. İki hasta dışında tüm hastalar sistemik steroid tedavisi aldı. Bir hastaya bu tedavilere ek olarak imatinib ve ruxolitinib tedavisi de verildi. BO gelişen hastaların 3 tanesinde mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişti, iki hasta eksitus oldu, birinde ise çoklu organ yetmezliği gelişti ve yoğun bakım ünitesinde tedavisi devam etmektedir.
- 9) 115 pulmoner komplikasyon epizodunu verilen tedaviler açısından değerlendirdiğimizde en sık antimikrobiyal tedavilerin verildiği görüldü. Bu durum %68.7 oranında enfeksiyöz pulmoner komplikasyon epizodu sıklığı ile uyumlu bulundu.
- 10) Çalışmaya dahil edilen hastaların %43.9'u kız, %56.1'i erkek cinsiyetteydi. Pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın ise 30'u (%60) erkek, 20'si (%40) kız cinsiyetteydi. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalarda cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
- 11) Alıcı-verici cinsiyet farklılığı bulunan 40 hastanın yarısında pulmoner komplikasyon gelişti. Alıcı verici cinsiyet farklılığı

açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık görülmedi.

- 12) Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan tanı yaşı 24 ay, medyan HKHN yaşı 117 ay, medyan tanı-HKHN arası süre 36 ay olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında HKHN yaşı ve tanı-HKHN süresi açısından anlamlı farklılık saptanmazken pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre tanı yaşı istatistiksel olarak anlamlı şekilde ileri bulundu (47 ay ve 14 ay, $p=0.012$). Regresyon analizinde ileri tanı yaşı pulmoner komplikasyon gelişiminde risk faktörü olarak saptandı.
- 13) Çalışmaya dahil edilen hastaların tanısal değerlendirmesinde %37.4 ile en yüksek oranda talasemi majör saptandı. Diskeratozis konjenita ve bifenotipik lösemi, birer hasta sayıları ile en düşük saptanan tanılardı. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların tanıları değerlendirildiğinde ise en fazla talasemi majör grubunda hasta olduğu, 2. ve 3.sırada ise ALL ve AML geldiği görüldü. Akkiz aplastik anemi ve orak hücreli anemi de birer hasta sayıları ile en az hasta grubundaydı. Diskeratozis konjenita ve bifenotipik lösemi olan birer hastanın hepsinde pulmoner komplikasyon gelişti. Tanısal açıdan pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- 14) Hastaların %45.8'ine malign, %54.2'sine malign olmayan nedenlerle HKHN yapıldı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında malign hastalıklarda daha yüksek oranda pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ancak regresyon analizinde malignite durumu risk faktörü olarak saptanmadı.
- 15) Hastaların 7 tanesine iki kez nakil yapılmıştı. Nakil sayısı açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

- 16) Hastaların tümüne allojenik HKHN yapıldı. HKHN yapılan hastalara %87.9 (94 hasta) oranında doku tipi tam uyumlu akraba donörden nakil yapıldı. 8 hastaya (%7.5) tam uyumlu olmayan vericiden nakil yapıldı (3'ü akraba içi, 5'i akraba dışıydı). %73.9 oranında kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kullanıldı. İkinci sıklıkta periferik kök hücre kaynaklı HKHN yapıldı, sadece bir hastada kord kanı kullanıldı. Allojenik nakil tipi ve kök hücre kaynağı açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık saptanmadı.
- 17) Hastaların HKHN öncesi altta yatan hastalıklarına yönelik almış oldukları kemoterapi, radyoterapi ve şelasyon tedavileri açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.
- 18) Nakil öncesi dönemde altta yatan pulmoner hastalıklar açısından bakıldığında invaziv pulmoner hastalık öyküsü olan 4 hastada da pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü, regresyon analizinde ise invaziv pulmoner hastalık geçirme durumu risk faktörü olarak bulunmadı.
- 19) HKHN yapılan hastaların %90.7'sine myeloablatif hazırlama rejimi kullanıldı. Hazırlama rejiminde kullanılan ilaçlar içerisinde siklofosfamid ve busulfan en sık kullanılan ilaçlardı. Pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın 46'sına myeloablatif hazırlama rejimi verildi. En sık kullanılan ajanlar busulfan, siklofosfamid ve fludarabindi. Siklofosfamid kullanılan hastalarda %40.7 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken kullanmayan grupta %71.4 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. Siklofosfamid kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az pulmoner komplikasyon geliştiği bulunmasına rağmen pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın %70 gibi yüksek oranda siklofosfamid kullanımı olduğu da saptandı. Regresyon analizinde siklofosfamid etkisi gösterilemedi. Pulmoner toksik etkisi bilinen diğer ilaçlardan busulfan ve fludarabin kullanımı açısından

pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

- 20) ATG kullanan hastalarda istatistiksel anlamlı şekilde daha az pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. Ancak regresyon analizinde pulmoner komplikasyon gelişiminde ATG etkisi saptanmadı.
- 21) Pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın 8'ine hazırlık rejiminin bir parçası olarak tüm vücut ışınlaması uygulandı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta tüm vücut ışınlaması uygulanması açısından anlamlı farklılık saptanmadı.
- 22) GVHH profilaksisi için MTX kullanılan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha az pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı. Ancak pulmoner komplikasyon gelişen 50 hastanın %62'sinde MTX kullanıldığı görüldü.
- 23) HKHN öncesi VOH profilaksisinde defibrotid kullanımı açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup karşılaştırıldığında defibrotid kullanılan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü ancak bu durum regresyon analizi sonucunda risk faktörü olarak bulunmadı.
- 24) HKHN öncesi TDT yapılan 33 hastanın 3 tanesinde TDT pozitifliği saptandı. TDT pozitif 3 hastanın sadece birinde pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. TDT pozitifliği saptanan ve tüberküloz profilaksisi verilen hastaların hiçbirinde tüberküloz hastalığı gelişmedi.
- 25) HKHN öncesinde yapılan akciğer radyolojik görüntülemelerinde bulgu olması durumu bakımından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 26) HKHN öncesi tam kan sayımı değerlerine yönelik yapılan değerlendirmede hemoglobin ortalama, trombosit sayısı ve total nötrofil sayısı medyan değerleri açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık

saptanmadı. Trombosit sayısı $>20000 /\text{mm}^3$ olan hastalarda pulmoner komplikasyon %46.6 oranında gelişirken, trombosit sayısı $\leq 20000 /\text{mm}^3$ olanlarda pulmoner komplikasyon %50 oranında geliştiği görüldü. Trombosit sayılarının medyan değerleri açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunmadı.

- 27) HKHN sonrası myeloid ve trombosit engraftman süreleri açısından yapılan değerlendirmede trombosit engraftman süresi <22 gün olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı.
- 28) Hastalarımız içerisinde en geniş grup olan talasemi hastalarında yapılan değerlendirmede nakil öncesi şelasyon tedavisi almış olma durumu, nakil öncesi ferritin düzeyinin normal ve yüksek olması ve Pesaro sınıflamasına göre karşılaştırmada pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- 29) Çalışmamızda hastaların nakil öncesi yapılan sistemsel değerlendirmeleri ve bu değerlendirmelerdeki tetkik sonuçları da pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında karşılaştırılarak risk faktörü olup olmadıkları değerlendirildi. Yalnızca renal değerlendirmede bakılan böbrek fonksiyon testlerinde (BFT) patoloji olan hastalarda pulmoner komplikasyon gelişme oranının istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ve BFT bozukluğu regresyon analizinde pulmoner komplikasyon gelişiminde bir risk faktörü olarak bulundu.
- 30) Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup HKHN sonrası mukozit gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- 31) Hastaların nakil öncesi SFT değerleri yorumlandığında SFT'si yapılan 67 hastanın %79.1'nin normal, %6'sının obstrüktif ve %14.9'unun ise restriktif özellikte olduğu görüldü ve nakil öncesi dönemde restriktif özellikteki SFT değerleri obstrüktif özellikteki

SFT değerlerine göre daha sık saptandı.

- 32) HKHN öncesi FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC medyan değerleri ve FEF₂₅₋₇₅ ve DLCO ortalama değerleri pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen gruplarda karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
- 33) Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında HKHN öncesi FEF₂₅₋₇₅ azalmış olanlarda %39.39 oranında pulmoner komplikasyon gelişirken, FEF₂₅₋₇₅ normal olanlarda %63.64 oranında pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. Ancak FEF₂₅₋₇₅ ortalama değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- 34) 24.ay DLCO pulmoner komplikasyon gelişenlerde gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde düşük bulundu.
- 35) HKHN sonrası 6.yıla kadar olan tüm SFT ve DLCO ortalama değerlerinin zamana göre değişimi çizgisel grafiğe döküldüğünde ve ortalama değerler ile zaman korelasyonu doğrusal denklemle ifade edildiğinde pulmoner komplikasyon gelişenlerde tüm parametrelerin zamanla azaldığı görüldü.

ÖZET

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN), birçok hastalıkta giderek artan sıklıkta uygulanmakta olan hayat kurtarıcı ve iyileştirici bir tedavi seçeneğidir. Nakil sırasında ya da sonrasında gelişebilen komplikasyonlar içerisinde pulmoner komplikasyonların (PK) genellikle yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmeleri nedeniyle erken tanınması, tedavisi ve ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon (KİT) Ünitesinde Çocuk Hematoloji hastalarında yapılan nakiller geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve HKHN sonrası izlemde gelişen PK, sıklığı, hangi dönemde geliştikleri, risk faktörleri ve uygulanan tedavilerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda AÜTF Çocuk KİT ünitesinde Ocak 2011 - Aralık 2016 tarihleri arasında hematolojik bir hastalığa bağlı olarak HKHN yapılan toplam 103 hastanın 107 nakli incelendi ve nakil sayısı hasta sayısı olarak verildi. Hastaların demografik özellikleri, HKHN tipi, alıcı-verici cinsiyet uyumu, hazırlık rejimleri, primer tanıları, tanıdan nakile kadar geçen süre, HKHN öncesi laboratuvar ve görüntüleme sonuçları, nakil öncesi ve sonrası spirometre ve DLCO değerleri, pulmoner komplikasyonların sayısı, hangi dönemde olduğu, enfeksiyöz veya enfeksiyon-dışı olduğu, komplikasyonların tedavileri, mortalite oranları ve yaşam süreleri kaydedildi.

Çalışmamızda 107 hastanın 50'sinde (%46.7) PK gelişti. Tüm hastaların %12.1'inde erken, %24.3'ünde geç dönem ve %10.3'ünde hem erken hem geç dönem PK geliştiği görüldü. PK epizodu sayısı 115 idi ve 79 tanesi (%68.7) enfeksiyöz komplikasyon olarak saptandı, bunların da %53.1 oranında geç dönemde ortaya çıktığı bulundu. Enfeksiyon-dışı komplikasyonlar içerisinde ise en sık oranda bronşiyolitits obliterans ve solunum yetmezliği görüldü. Hastaların medyan tanı yaşı 24 aydı. PK gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre tanı yaşı ileri bulundu (47 ay ve 14 ay, $p=0.012$). Regresyon analizinde ileri tanı yaşı pulmoner komplikasyon

gelişiminde risk faktörü olarak saptandı. PK gelişenlerde en fazla talasemi majör grubunda hasta olduğu ve malign hastalık grubunda daha yüksek oranda PK geliştiği görüldü ancak regresyon analizinde malignite durumu risk faktörü olarak saptanmadı. Siklofosamid ve ATG kullanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az PK geliştiği görülmesine rağmen regresyon analizinde PK gelişiminde etkileri saptanmadı. Nakil öncesi bakılan böbrek fonksiyon testlerinde (BFT) patoloji olan hastalarda PK gelişme oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ve BFT bozukluğu regresyon analizinde PK gelişiminde bir risk faktörü olarak bulundu. HKHN öncesi spirometre ve DLCO değerleri açısından PK gelişen ve gelişmeyen grupta anlamlı farklılık saptanmadı. 24.ay DLCO değerleri PK gelişenlerde anlamlı düşük bulundu. PK gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre kümülatif sağkalım oranı düşük (sırasıyla %74 ve %96.5), ortalama yaşam süresi daha kısa (sırasıyla 63 ve 69.5 ay) ve mortalite de yüksek (sırasıyla %26 ve %3.5) saptandı.

Sonuç olarak HKHN sonrası pulmoner komplikasyonların sık olarak ortaya çıktığı ve PK gelişen hastalarda mortalitenin yüksek olduğu görülmektedir. Altta yatan primer hastalığın malignite durumu, kemoterapötik ilaç kullanımları, HKHN öncesi profilaksilerde kullanılan ilaçlar gibi faktörler PK görülme sıklığını etkileyebilir. PK gelişiminde risk faktörleri değerlendirmesinde lojistik regresyon analizinde sadece ileri tanı yaşının ve BFT bozukluğunun HKHN sonrası PK üzerine etkisi gösterilmiştir. Özellikle HKNH öncesi BFT bozukluğunun PK risk faktörü olarak saptanması yeni bir bulgu olup ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. HKHN öncesi ve sonrası dönemde PK açısından hastalar yakın ve detaylı izlenmelidir.

Anahtar kelimeler: hematopoetik kök hücre nakli, pulmoner komplikasyonlar, çocuk, solunum fonksiyon testi.

SUMMARY

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a life-saving and curative treatment option that is increasingly used in many diseases. During or after transplantation, many organ system complications can develop. Because of the high morbidity and mortality rates of pulmonary complications (PCs) early identification and treatment of these complications and associated risk factors are very important. In this study, transplants performed in pediatric hematology patients at Ankara University Faculty of Medicine (AUFM) Children's Hospital Bone Marrow Transplantation Unit (BMTU) were evaluated retrospectively and it was aimed to determine pulmonary complications, frequency and developing periods of these complications, associated risk factors and given therapies during these complications.

In the study, 107 transplants of 103 patients who underwent HSCT due to a hematologic disease between January 2011 and December 2016 at AUFM Children's BMTU were examined and the number of transplants was given as the number of patients. The demographic characteristics of patients, type of HSCT, recipient-donor gender compatibility, conditioning regimens, primary diagnosis, time between diagnosis and HSCT, laboratory and imaging results before HSCT, spirometry and DLCO values before and after transplantation, number of PCs, developing periods of PCs, being infectious or non-infectious of PCs, treatment of complications, mortality rates and life span were recorded.

PCs occurred in 50 (46.7%) of the 107 patients included in our study. Early PCs were seen in 12.1% of all patients, 24.3% of all patients developed late pulmonary complications and 10.3% of all patients developed both early and late PCs. Of 115 episodes of PCs 79 (68.7%) were infectious. It was found that 53.1% of the infectious complications occurred in the late period after HSCT. Among non-infectious complications, bronchiolitis obliterans and respiratory failure were the most common cases. The median diagnosis age

of the patients was 24 months. The age of diagnosis was found to be older in patients with PCs compared to patients without PCs (47 months and 14 months, $p=0.012$). Regression analysis showed that advanced diagnosis age was a risk factor in the development of PCs. Patients with PCs were mostly in thalassemia group. The incidence of PCs was found to be higher in malign diseases, but malignancy was not detected as a risk factor in the regression analysis. Although there were statistically significant fewer PCs in patients using cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin, regression analysis showed no effect of these drugs on the development of PCs. Patients with abnormal pre-transplantation renal function tests (RFTs) were found to have a statistically significant higher rate of PCs. In regression analysis, abnormal pre-transplantation RFTs were found to be a risk factor for the development of PCs. There was no significant difference between the groups with and without PCs in terms of spirometry and DLCO values prior to HSCT. DLCO values at 24 months post-HSCT were significantly lower in patients with PCs. Compared to patients without PCs, those with PCs had lower levels of cumulative survival rate (74% and 96.5%), had shorter mean life span (63 and 69.5 months) and had higher levels of mortality (26% and 3.5%).

In conclusion, PCs occurred frequently after HSCT and mortality was higher in patients with PCs. Factors such as the malignancy, chemotherapeutic drugs and drugs used for prophylaxis before HSCT may affect the incidence of PCs. In evaluating the risk factors for developing PCs after HSCT, logistic regression analysis showed only advanced diagnosis age and abnormal pre-transplantation RFTs were risk factors. In particular, abnormal pre-transplantation RFTs as a risk factor for PCs is a new finding and further studies are needed. Patients who underwent HSCT should be monitored closely in terms of PCs before and after transplantation.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, pulmonary complications, children, pulmonary function test.

KAYNAKLAR

1. Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. Clin Chest Med. 1990;11(2):323-32.
2. Krowka MJ, Rosenow EC, 3rd, Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest. 1985;87(2):237-46.
3. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NK, Blazar BR, et al. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(1):56-64.
4. Griesse M, Rampf U, Hofmann D, Fuhrer M, Reinhardt D, Bender-Gotze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center. Pediatr Pulmonol. 2000;30(5):393-401.
5. Kaya Z, Weiner DJ, Yilmaz D, Rowan J, Goyal RK. Lung function, pulmonary complications, and mortality after allogeneic blood and marrow transplantation in children. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(7):817-26.
6. Srinivasan A, Srinivasan S, Sunthankar S, Sunkara A, Kang G, Stokes DC, et al. Pre-hematopoietic stem cell transplant lung function and pulmonary complications in children. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(10):1576-85.
7. Michelson PH, Goyal R, Kurland G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. Paediatr Respir Rev. 2007;8(1):46-61.
8. Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. Clin Chest Med. 2004;25(1):53-64.

9. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med.* 1939;13(2):357-67.
10. Ural AU. Hematopoetik Kök Hücre. *Ulusal Kök Hücre Kongresi Program ve Özet Kitabı, Trabzon.* 2006:49-54.
11. Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation-50 years of evolution and future perspectives. *Rambam Maimonides Med J.* 2014;5(4):e0028.
12. Diab M, ZazaDitYafawi J, Soubani AO. Major Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2016;14(3):259-70.
13. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491-6.
14. Yeşilipek MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. *Türk Pediatri Arşivi.* 2014;49:91-8.
15. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T. Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2014;23(1).
16. Karasu G, Yeşilipek MA. Çocuklarda Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu. *Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi.* 2009;Eylül-Aralık 2009:13-35.
17. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(5):439-49.

18. Belkacémi Y, Labopin M, Hennequin C, Hoffstetter S, Mungai R, Wygoda M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen using low-dose total body irradiation before allogeneic transplant for hematologic malignancies: Experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;67(2):544-51.
19. Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer J*. 2011;1(4):e16.
20. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest*. 2014;32(7):349-62.
21. Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. *Bone Marrow Transplant*. 1992;10(4):359-65.
22. Folz RJ. Mechanisms of lung injury after bone marrow transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(6):1097-9.
23. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):22-48.
24. Siddiqui AK, Ahmed S. Pulmonary manifestations of sickle cell disease. *Postgrad Med J*. 2003;79(933):384-90.
25. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation*. 1997;63(8):1079-86.

26. Parimon T, Madtes DK, Au DH, Clark JG, Chien JW. Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):384-90.
27. Kendig EL, Wilmott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V. Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children: Elsevier Health Sciences; 2012.
28. Fanfulla F, Locatelli F, Zoia MC, Giorgiani G, Bonetti F, Spagnolatti L, et al. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2301-6.
29. Pena E, Souza CA, Escuissato DL, Gomes MM, Allan D, Tay J, et al. Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation: practical approach to imaging diagnosis. *Radiographics*. 2014;34(3):663-83.
30. Soubani AO, Pandya CM. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2010;3(3):143-57.
31. Khurshid I, Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J*. 2002;78(919):257-62.
32. Kaya Z, Aslan AT. Çocuklarda Kök Hücre Nakli Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonlar. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2009;3(1).
33. Schmid I, Stachel D, Pagel P, Albert MH. Incidence, predisposing factors, and outcome of engraftment syndrome in pediatric allogeneic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(4):438-44.
34. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, et al. Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous

- hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(12):1299-303.
35. Franquet T, Muller NL, Lee KS, Gimenez A, Flint JD. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184(2):629-37.
 36. Ravenel JG, Scalzetti EM, Zamkoff KW. Chest radiographic features of engraftment syndrome. *J Thorac Imaging.* 2000;15(1):56-60.
 37. Vande Vusse LK, Madtes DK. Early Onset Noninfectious Pulmonary Syndromes after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):233-48.
 38. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;102(8):2777-85.
 39. Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, et al. Risk factor analysis of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(1):38-41.
 40. Solh M, Morgan S, McCullough J, Shanley R, Weisdorf DJ. Blood transfusions and pulmonary complications after hematopoietic cell transplantation. *Transfusion (Paris).* 2016;56(3):653-61.
 41. Panoskaltsis-Mortari A, Griesse M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1262-79.

42. Yanik GA, Grupp SA, Pulsipher MA, Levine JE, Schultz KR, Wall DA, et al. TNF-receptor inhibitor therapy for the treatment of children with idiopathic pneumonia syndrome. A joint Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium and Children's Oncology Group Study (ASCT0521). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):67-73.
43. Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2013;144(6):1913-22.
44. Nusair S, Breuer R, Shapira MY, Berkman N, Or R. Low incidence of pulmonary complications following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2004;23(3):440-5.
45. Bergeron A. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(2):249-62.
46. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, et al. A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(6):631-9.
47. Gazourian L, Rogers AJ, Ibanga R, Weinhouse GL, Pinto-Plata V, Ritz J, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2014;89(4):404-9.
48. Vieira AG, Funke VA, Nunes EC, Frare R, Pasquini R. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(6):812-7.
49. Santo Tomas LH, Loberiza FR, Jr., Klein JP, Layde PM, Lipchik RJ, Rizzo JD, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic

hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia. Chest. 2005;128(1):153-61.

50. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Gromke T, Trensche R, Beelen DW. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic SCT: further insight--new perspectives? Bone Marrow Transplant. 2013;48(9):1224-9.
51. Bergeron A, Cheng GS. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clin Chest Med. 2017;38(4):607-21.
52. Ratjen F, Rjabko O, Kremens B. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2005;36(2):135-8.
53. Schlemmer F, Chevret S, Lorillon G, De Bazelaire C, Peffault de Latour R, Meignin V, et al. Late-onset noninfectious interstitial lung disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Respir Med. 2014;108(10):1525-33.
54. Kumbasar ÖÖ. Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Görülen Akciğer Komplikasyonları.
55. Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ, Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. Pediatr Blood Cancer. 2007;49(2):117-26.
56. Tuzcu M. Çocukluk Çağı Akut Lösemilerde Görülen Pulmoner Komplikasyonlar [Uzmanlık Tezi]: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.
57. Tezcan I, Berkel AI, Ersoy F, Sanal O. Sağlıklı Türk Çocukları ve Erişkinlerde Turbidimetrik Yöntemle Bakılan Serum İmmunoglobulin Düzeyleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1996;39:649-56.

58. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk Çocuklarında Vücut ağırlığı, Boy uzunluğu, Baş Çevresi ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51(1):1-14.
59. Atilla E, Atilla PA, Toprak SK, Demirer T. A review of late complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantations. Clin Transplant. 2017;31(10).
60. Lim DH, Lee J, Lee HG, Park BB, Peck KR, Oh WS, et al. Pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. J Korean Med Sci. 2006;21(3):406-11.
61. Efrati O, Toren A, Duskin H, Modan-Moses D, Bielorai B, Goldstein G, et al. Pulmonary function studies in children treated by chemoradiotherapy and stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(5):684-8.
62. Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(7):1072-8.
63. Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ, Jr. Lung function and late pulmonary complications among survivors of hematopoietic stem cell transplantation during childhood. Paediatr Respir Rev. 2010;11(2):115-22.
64. Uhlving HH, Buchvald F, Heilmann CJ, Nielsen KG, Gormsen M, Muller KG. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. Bone Marrow Transplant. 2012;47(8):1020-9.
65. Ferry C, Gemayel G, Rocha V, Labopin M, Esperou H, Robin M, et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 2007;40(3):219-24.

66. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):710-6.
67. Milano F, Au MA, Boeckh MJ, Deeg HJ, Chien JW. Evaluating the impact of antithymocyte globulin on lung function at 1 year after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(5):703-9.
68. Abugideiri M, Nanda RH, Butker C, Zhang C, Kim S, Chiang KY, et al. Factors Influencing Pulmonary Toxicity in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Setting of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(2):349-59.
69. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(10):657-66.
70. Fazekas T, Attarbaschi A, Lawitschka A, Seidel M, Potschger U, Peters C, et al. Lethal pulmonary complications after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):115-9.
71. Nichols DG, Walker LK, Wingard JR, Bender KS, Bezman M, Zahurak ML, et al. Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med*. 1994;22(9):1485-91.
72. Murray JC, Chiu JK, Dorfman SR, Ogden AK. Epiglottitis following preparation for allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(6):997-8.

73. Chien JW, Madtes DK, Clark JG. Pulmonary function testing prior to hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005;35(5):429-35.
74. Cerveri I, Fulgoni P, Giorgiani G, Zoia MC, Beccaria M, Tinelli C, et al. Lung function abnormalities after bone marrow transplantation in children: has the trend recently changed? Chest. 2001;120(6):1900-6.

