

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERDE GÖRÜLEN
PULMONER KOMPLİKASYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat TUZCU

SAMSUN-2011

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERDE GÖRÜLEN
PULMONER KOMPLİKASYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Murat TUZCU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Feride DURU

SAMSUN-2011

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçimi ve ęalıřmamın yürütölmesi aşamalarında katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Prof.Dr.Feride DURU'ya, asistanlık eğitimimiz boyunca bizleri sahiplenip her konuda desteğini esirgememesi ve engin hoşgörüsünden dolayı bölüm başkanımız Prof. Dr. M. Kemal BAYSAL'a, asistanlık sürecimde ęalıřma fırsatı bulduğum ve eğitim sürem boyunca yetişmemde emeği geğen tüm hocalarıma, asistanlık döneminde birlikte ęalıřtıęım tüm ęalıřma arkadaşlarıma, bana her zaman destek veren ve desteklerini hiçbir dönem esirgemeyen ęok sevdiğim eşim Ebru TUZCU'ya ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Murat TUZCU

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Teşekkür	I
İçindekiler	II-IV
Kısaltmalar	V-VI
Tablolar Dizini	VII-VIII
Özet	IX-XI
Abstract	XII-XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3-46
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etyoloji	3
2.2.1. Çevresel faktörler	4
2.2.2. Genetik faktörler	4
2.2.3. Virüsler	4
2.2.4. Predispozan faktörler	4
2.3. Sınıflandırma	5
2.3.1. Akut Lenfositik Lösemi (ALL) Sınıflaması	7
2.3.2. Akut Myelositik Lösemi (AML) Sınıflaması	8
2.3.3. Akut Karışık (Bifenotipik) Lösemi	10
2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.5. Laboratuvar Bulguları	12
2.6. Risk Sınıflandırması	12
2.7. Tanı	14
2.8. Tedavi	14
2.8.1. Destek Bakım	15
2.8.2. Kemoterapi	15
2.8.3. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)	17
2.9. Akut lösemiye bağlı erken ve geç komplikasyonlar	17
2.9.1. Akut lösemiye bağlı erken komplikasyonlar	17

2.9.2. Akut lösemiye bağlı geç komplikasyonlar	18
2.10. Akciğerde pulmoner komplikasyonlar	18
2.10.1. Pulmoner infeksiyonlar	19
2.10.2. İnfeksiyöz Hastalıklar	20
2.10.2.1. Pnömoni	20
2.10.2.1.1. Bakteriyel pnömoni	21
2.10.2.1.2. Fungal Pnömoni	21
2.10.2.1.3. Pnömosistis carini pnömonisi (PCP)	25
2.10.2.1.4. Viral pnömoni	26
2.10.2.2. Tanı	26
2.10.2.2.1. Mikrobiyolojik yöntemler	27
2.10.2.2.2. Radyolojik yöntemler	29
2.10.2.2.3. İnvaziv tanı yöntemleri	32
2.10.2.3. Tedavi	33
2.10.3. Noninfeksiyöz Hastalıklar	38
2.10.3.1. Akciğer lökostaşı	38
2.10.3.2. Lösemik Hücre Yıkım Pnömotoraks	40
2.10.3.3. Hiperlökositik Reaksiyon	40
2.10.3.4. Pulmoner tromboembolizm	40
2.10.3.5. Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi	41
2.10.3.6. Radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi	42
2.10.3.7. Graft versus host hastalığı (GVHD)	42
2.10.3.8. Akut solunum zorluğu sendromu (ARDS) ve akut Akciğer hasarlanması	43
2.10.3.9. Pnömotoraks	43
2.10.3.10. Plörezi	44
2.10.3.11. Diffüz pulmoner hemoraji	44
2.10.3.12. Pulmoner Konjesyon	45
2.10.3.13. Lösemik İnfiltrasyon	45
2.11. Diğer pulmoner komplikasyonlar	45
3. HASTALAR VE YÖNTEM	47-50
3.1. Çalışma grubu ve özellikleri	47

3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	48
3.3. Çalışma grubunun değerlendirilmesi	49
3.4. İstatistik yöntem	50
4. BULGULAR	51
4.1. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların demografik bulguları	53
4.2. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut löseminin) Durumu	55
4.3. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut löseminin) tedavi aşamaları	56
4.4. İnfeksiyöz kökenli olan ve olmayan pulmoner komplikasyonlar	57
4.5. Pulmoner komplikasyon geliştiği sıradaki semptom ve muayene bulguları	69
4.6. Mikrobiyolojik tanı yöntemleri	70
4.7. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların radyolojik bulguları	72
4.8. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada laboratuvar bulguları	76
4.9. Ağır nötropenik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	78
4.10. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada tedavide kullanılan antibiyotikler	80
4.11. Pulmoner komplikasyonların klinik gidiş ve prognozu	81
4.12. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların Değerlendirilmesi	82
4.13. Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması	83
5. TARTIŞMA	87-98
6. SONUÇLAR	99-101
7. KAYNAKLAR	102-113
8. EKLER	114-118

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
GVHD	: Graft versus host hastalığı
ARDS	: Akut solunum zorluğu sendromu
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
MR	: Manyetik rezonans
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
VATS	: Video aracılıklı torakoskopik cerrahi
TBB	: Transbronşial biyopsi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
CMV	: Cytomegalovirus
EBV	: Epstein Barr Virus
RSV	: Respiratuvar Sinsisyal Virus
VZV	: Varicella Zoster Virus
LAP	: Lenfadenopati
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
CD	: Cluster differentiation
EGIL	: European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (Lösemi İmmünolojik Karakterizasyon Araştırma Avrupa Grubu)
TMP-SMT	: Trimetoprim-Sülfametoksazol
GÖR	: Gastroözefagial reflü
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
TKS	: Tam kan sayımı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testi
BFT	: Böbrek fonksiyon testi
TDP	: Taze donmuş plazma
CRP	: C Reaktif protein
HRCT	: High rezolüsyonlu computerize tomografi
BHR	: Bronşial hiperreaktivasyon
USG	: Ultrasonografi

PCP	: Pneumocystis carini pn6moni
PPD	: Pürifiye protein derive
ARB	: Aside rezistans bakteri
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
AİDA	: ARA-C, İdarubisin, Daunomisin, ATRA
Kİ	: Kemik iliği
FAB	: French-American-British
TKS	: Tam kan sayımı
ABK	: Acil biyokimya
GÜS	: Genitoüriner sistem
GİS	: Gastrointestinal sistem
SSS	: Santral sinir sistemi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
TVI	: Total vücut ışınlaması
EFS	: Event free survival (olaysız sağkalım oranı)
MRD	: Minimal residual disease (minimal rezidüel hastalık)
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu)
BAMSG	: Bacteriology and Mycology Study Group (Bakteriyoloji ve Mikoloji Çalışma Grubu)
IFI	: Invasive Fungal İnfeksiyon

TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Akut lösemilerin ayırımında kullanılan morfolojik ve sitokimyasal Özellikler	5-6
2	Akut lösemilerin immunofenotiplendirmesi	7
3	Akut bifenotipik lösemilerin tanımlanması için EGIL skorlama sistemi	11
4	ALL’li hastalarda risk grupları	13
5	AML’li hastalarda prognostik kriterler	14
6	Bağışıklık sistemi baskılanmış kanserli hastalarda IFIs’ler için hotsa ait mikrobiyolojik ve klinik kriter	23-25
7	Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda radyolojik bulgulara göre enfeksiyon etkenleri	31
8	Bazı etkenlere yönelik antimikrobiyal ilaç seçimi	34
9	İmmunitesi baskılanmış hastalarda pnömoni tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları	35
10	Diffüz/interstisyel pulmoner infiltrasyonu olan lösemili çocuğa yaklaşım	37
11	Lokalize/yama şeklinde infiltrasyonu olan lösemili çocuğa yaklaşım	38
12	Akut lösemili hastaların demografik bulguları	52
13	Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların demografik bulguları	54
14	Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut lösemnin) durumu	56
15	Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut lösemnin) tedavi aşamaları	57
16	İnfeksiyöz kökenli olan ve olmayan pulmoner komplikasyonları	68
17	Pulmoner komplikasyon geliştiği sıradaki semptom ve FM Bulguları	69
18	Solunum sistemi dışı organ veya sistem patolojileri	70
19	Mikrobiyolojik tanı yöntemleri	72
20	Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda akciğer grafilerinde görülen lezyonlar	73

21 Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda Toraks CT ve HRCT’de görülen lezyonlar	74
22 Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda akciğer grafisi ve CT bulguları	75-76
23 Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada laboratuvar bulguları	77
24 Ağır nütropenik olan ve olmayan hastalara ait özelliklerin Karşılaştırılması	79
25 Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada tedavide kullanılan Antibiyotikler	80-81
26 Pulmoner komplikasyonların klinik seyri	82
27 Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özelliklerin karşılaştırılması	85-86

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE GÖRÜLEN PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Dr. Murat Tuzcu

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Kurupelit – SAMSUN

AMAÇ: Çocukluk çağı akut lösemilerinde tedavi sırasında enfeksiyon kökenli pnömoniler başta olmak üzere pulmoner komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu hastalarda tanı güçlüğü olabilmektedir. Pulmoner komplikasyonlar immun sistemi baskılanmış olan lösemili hastaların bir bölümünde antimikrobiyal ve destek tedavisindeki gelişmelere rağmen mortaliteye neden olabilmektedir. Çalışmamızda bölümümüzde akut lösemi tanısı alan ve takibi sırasında pulmoner komplikasyon gelişen hastaların sıklığını, klinik, laboratuvar, radyolojik, mikrobiyolojik özellikleri ile hastalığın tedavisi, izlemi, prognozu ve akut lösemi ile ilgili özelliklerini değerlendirilerek bulgularımızı literatür ile karşılaştırmak tanı ve tedavi konusunda eksiklerimiz varsa bunlardan mümkün olanları gidermenin yollarını aramayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya 1 Haziran 2004 –1 Temmuz 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısı alan ve tedavi gören, tedavi sırasında veya tedavi sonrasında pulmoner komplikasyon gelişen hastalar alındı. Hastaların akut lösemi tedavi sırasında ve sonrasında gelişen pulmoner komplikasyonlara ait özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. Tanı, tedavi, izlem ve prognoz ile ilgili özellikler araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 60'ı (%51,7) kız, 56'sı (%48,3) erkek, yaş ortancası 58 ay (6 ay-194 ay) olan toplam 116 akut lösemili hastadan 46 olguda 68 adet (%58) pulmoner komplikasyonun geliştiği gözlemlendi. Pulmoner komplikasyonların 58 (%85,3)'i enfeksiyon kökenli idi ve en sık tedavinin konsolidasyon & güçlendirme aşamasında (%54,4) geliştikleri saptandı. Enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonlar ise %11,8 sıklıkta olup daha çok tedavi başlamadan veya tedavinin hemen başında ortaya çıkmıştı. İki olguda pulmoner komplikasyonun etyolojisi sınıflandırılmamıştı. Komplikasyonların % 47,1'i ağır nötropenik

(ANS<500/ μ L) dönemde ortaya çıkmıştı. Ağır nötropenik hastalarda ateş, hipoksemi, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ek sistem tutulumu, anemi (Hb<8g/dl), ağır trombositopeni (<20000/mm³), antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, antifungal kullanımı ve pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm ağır nötropenik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 52'sinde (%76) ateş, öksürük, akciğer oskültasyonunda raller, solunum seslerinde azalma, takipne ve hipoksi gibi semptom veya fizik muayene bulgularından en az ikisi mevcuttu. Hastaların %27,9 unda takipne, %20'sinde hipoksemi ve oksijen gereksinimi vardı. Bu hastalardan 5 tanesi mekanik ventilatöre gereksinim göstermiş ve ancak birisi hayatta kalabilmişti. Pulmoner komplikasyonların 15'inde (%22) solunum sistemi dışı organ veya sistemlere ait patolojik muayene bulgularından bir veya daha fazlası mevcuttu. Çalışma grubunda oluşan 68 pulmoner komplikasyondan 10 tanesinde (%14.7) Toraks CT, 7 tanesinde de (%10.3) HRCT çekilmişti ve en sık rastlanan BT veya HRCT bulgusu konsolidasyon, buzlu cam görünümünde opasiteler ve alveoler dansite artımı idi. Mikrobiyolojik olarak etken ajan sadece 13 hastada (%17.6) gösterilebilmişti. Bu nedenle hastaların çoğunda çoklu antibiyotik ve antifungal tedavi ampirik olarak kullanılmıştı. Çalışmada akut lösemilerde pulmoner komplikasyon gelişme sıklığı %58, pulmoner komplikasyona bağlı mortalite oranı %10 olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon oluşan hastalarda lösemi tipinin AML olması ve hastalığın relaps olmasının yanı sıra , takipne, hipoksi ve mekanik ventilatör gereksinimi ve trombositopeni varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Pulmoner komplikasyon olduğu sırada ölen hastalarda antibiyotik tedavisinde değişiklik yapma oranı ve antifungal kullanımı da iyileşen hastalardan yüksek bulundu.

SONUÇ: Çalışma grubumuzda pulmoner komplikasyon gelişme sıklığı oldukça yüksek olmasına rağmen pulmoner komplikasyona bağlı mortaliteyi literatüre göre kabul edilebilir sınırlarda bulduk. Bunun hastaların çoğuna ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu poliantimikrobiyal ve antifungal tedaviyle ilgili olduğunu düşünüyoruz. Ancak bu tip tedavinin maliyeti yüksek olmaktadır. Her ne kadar mortalitede aşırı bir yükseklik olmasa da çalışma grubumuzda pnömonili hastaların çok azında etken ajanın saptanabilmesi mikrobiyolojik tanı yöntemlerimizin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Gerek materyal elde etme gerekse laboratuvar çalışma tekniklerimizi geliştirmemizin hastalarda etken ajana yönelik doğru tedavi yaklaşımında bulunmamızı sağlayacağı ve böylece oldukça yüksek olan tedavi giderlerini de azaltacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Pulmoner komplikasyonlar, çocukluk çağı, akut lösemi

ABSTRACT

PULMONARY COMPLICATIONS SEEN IN ACUTE CHILDHOOD LEUKAEMIA

Dr. Murat Tuzcu

Ondokuz Mayıs University Medical Faculty

Paediatrics Department

Kurupelit – SAMSUN - TURKEY

AIM: During the treatment of acute childhood leukaemia, pulmonary complications are frequently encountered, especially pneumonias of infectious origin. These diseases may be difficult to diagnose, and in spite of developments in antimicrobial and support treatments, pulmonary complications may cause mortality in some patients whose immune system is under pressure. In this study, our purpose was to evaluate the frequency of pulmonary complications in patients diagnosed with acute leukaemia, their clinical, laboratory, radiological, and microbiological characteristics, their treatment, follow-up, and prognosis, and the characteristics of acute leukaemia; we compared our findings with the literature and investigated ways to overcome any possible shortcomings in diagnosis and treatment.

PATIENTS AND METHOD: The study was performed between 1 June 2004 and 1 July 2009 in the Child Haematology Department of Ondokuz Mayıs University Medical Faculty on patients who had been diagnosed with acute leukaemia and had undergone treatment, and who had developed pulmonary complications during or after treatment. The characteristics of these complications, and clinical, laboratory and radiological findings were assessed, and characteristics relating to their treatment, follow-up and prognosis were studied.

FINDINGS: A total of 116 acute leukaemia patients were included in the study, of whom 60 (51.7%) were female and 56 (48.3%) were male. Average age was 58 months (6 months - 194 months), and 68 (58%) pulmonary complications were observed in 46 cases. Of these pulmonary complications, 58 (85.3%) were of infectious origin, and were observed to develop most frequently (54.4%) at the stage of consolidation of treatment. Non-infectious pulmonary complications were seen at a rate of 11.8%, and generally occurred before or at the very beginning of treatment. In two cases, the aetiology of pulmonary complications could not be classified. 47.1% of complications occurred in the severe neutropenic period (ANS<500/ μ L). In severely neutropenic patients, high temperature, hypoxaemia, the need for oxygen and

mechanical ventilation, involvement of other organs, anaemia (Hb<8g/dl), severe thrombocytopenia (<20000/mm³), the need for changes in antimicrobial treatment, the use of antifungal treatment and pulmonary complications meant that mortality was high compared with non-severely neutropenic patients. In 52 (76%) of patients who developed pulmonary complications, at least two of the following were present: symptoms or findings at physical examination such as high temperature, coughing, rales in pulmonary auscultation, a reduction in respiratory sounds, tachypnea or hypoxia. Tachypnea was found in 27.9% of patients, and Hypoxia and a need for oxygen in 20%. Five of these patients showed a need for mechanical ventilation, and only one of these survived. In fifteen (22%) of those with pulmonary complications, one or more findings from pathological examination of the organs and systems other than the respiratory system were present. In ten (14.7%) of the 68 pulmonary complications which formed the study group, thoracic CT was performed and in 10.3% HRCT was taken, and the most commonly encountered finding of either CT or HRCT was consolidation, opacity with the appearance of frosted glass, and an increase in alveolar density. The microbiologically effective agents could be seen in only 13 (17.6%) of the patients, and for this reason multiple antibiotic and antifungal treatments were given empirically to most of the patients. The frequency of pulmonary complications in acute leukaemia patients on the study was 58%, and the mortality rate in connection with pulmonary complications was 10%. In patients where pulmonary complications occurred, tachypnea, hypoxia and the need for mechanical ventilation and the existence of thrombocytopenia along with leukaemia-type AML and the relapse of the patient was seen to have a significant effect on mortality. When pulmonary complications occurred, the rate of changes in antibiotic treatment and the use of antifungals in patients who died was higher than in patients who recovered.

RESULTS: Although the frequency of development of pulmonary complications was very high in the study group, we found that mortality from pulmonary complications was at an acceptable level according to the literature. We feel that this was attributable to empirically initiated wide-spectrum poly-antimicrobial and antifungal treatment in most patients. However, the cost of this treatment is high. However high the mortality rate, our microbiological identification methods were sufficient to establish the effective agent in very few of the pneumonia cases in our study group. We feel that development of either material collection or laboratory working techniques will enable the right treatment to be established

for the effective agent in these patients, and in this way the very high costs of treatment may be reduced.

Key words: Pulmonary complications, childhood, acute leukemia

1.GİRİŞ ve AMAC

1.1.Giriş

Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan risk grubuna uygun, yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavilerdeki gelişmeler ile erken ölümler azalmış, hastaliksız yaşam süreleri uzamıştır. Bununla birlikte erken ve geç komplikasyonların görülme oranı artmıştır. Bu komplikasyonlar hastanın sağ kalımını ve ilerideki yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde pulmoner komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Pulmoner komplikasyonlar, çoğunlukla enfeksiyon kökenli olup bazen alveoler hemoraji, ARDS, diffüz alveoler hasar, lösemik infiltrasyon, lenfomatoid granülomatozis, pulmoner ödem, lökostaz, hücre yıkım ve pnömopatisi gibi enfeksiyon kökenli olmayanları da karşımıza çıkarmaktadır (1-10). Pnömoni, en sık görülen pulmoner komplikasyondur ve pediatri literatüründe verilen mortalite oranı %6,4-%22 arasındadır (1,2). Pulmoner komplikasyonların insidansı, literatürde genel olarak %20-50 arasında bildirilmektedir. (1-7,8).

Akciğerler anatomik yapısı ve fonksiyonları itibarı ile hava ve kan dolaşımı yoluyla birçok patojen ajanın kolaylıkla ulaşabileceği organlardır. Burada bulunan pulmoner makrofajlar ve buraya göç eden nötrofiller bu ajanlara karşı savunmada büyük rol oynarlar. Akut lösemilerde kemoterapi veya Kİ infiltrasyonu sonucu oluşan ağır nötropeni nedeni ile buraya ulaşan patojenlere gerekli immun yanıt verilemediğinden akciğerlerde ciddi enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Hatta immün sistemi normal olan kişilerde enfeksiyona neden olmayan mikroorganizmalar mantarlar, PC gibi birçok endojen ajan da immün sistemi baskılanmış kişilerde patojen hale gelerek akciğerlerde fatal olabilen fırsatçı enfeksiyonlara yol açarlar (1-7). Ayrıca lösemnin kendisi de doğrudan doğruya akciğerleri infiltre edebileceği gibi timus ve mediastinal lenf bezlerini de infiltre ederek plöreziye ve/veya akciğerlerin kollabe olmasına neden olabilir. Trombositopeni ve kanama diatezi, alveolar kanamalara yol açabilir. Diğer taraftan kemoterapide kullanılan ilaçlar ve radyoterapi de akciğerlerde toksisiteye neden olabilir (7-15). Sonuç olarak akut lösemilerde tanı, tedavi ve takip süresince pulmoner komplikasyonlar sıkça görülmekte olup bazen fatal sonuçlar doğurmaktadır. Lösemili hastalarda pulmoner komplikasyon görülme sıklığının yapılan çeşitli çalışmalarda %30-

50 arasında olduğu, KİT yapılan hastalarda bu sıklığın %60-80'lere vardığı bildirilmiştir (1-5).

1.2. Amaç

Biz de bölümümüzde haziran 2004-temmuz 2009 arasındaki 5 yıllık sürede akut lenfoblastik ve akut myeloblastik lösemi tanısı olarak takip edilen vakalarda görülen pulmoner komplikasyonları incelemeyi amaçladık.

Bu hastalarda gelişen pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı, infeksiyon veya infeksiyon dışı nedenlerden hangisine bağlı olduğu, hastalığın ve lösemi tedavisinin hangi aşamasında görüldüğü, pulmoner komplikasyon görüldüğü sıradaki semptom, fizik muayene, hematolojik ve diğer laboratuvar bulguları, mikrobiyolojik ve radyolojik tanı yöntemleri, pulmoner komplikasyona eşlik eden diğer sistemlere (hematolojik, GI, renal, SSS, kardiyovasküler) ait bulguları ve bu bulguların pulmoner komplikasyonun gelişmesini ve prognozunu nasıl etkilediği araştırılacak ve bulgularımız literatürdeki bilgiler ile karşılaştırılacaktır.

Biz de bu çalışmada 1 Haziran 2004–1 Temmuz 2009 tarihleri arasında akut lösemi tanısı alan ve takibi sırasında pulmoner komplikasyon gelişen hastaların sıklığını, klinik, laboratuvar, radyolojik, mikrobiyolojik özellikleri ile hastalığın tedavisi, izlemi, prognozu ve akut lösemi ile ilgili özelliklerini değerlendirilerek bulgularımızı literatür ile karşılaştırmak tanı ve tedavi konusunda eksiklerimiz varsa bunlardan mümkün olanlarını gidermenin yollarını aramayı amaçladık. Ayrıca bu çalışma ile tanı yöntemlerinin doğru kullanılması, erken ve uygun tedavi, gerektiğinde tedavide değişiklik yapılması, prognostik faktörler hakkında bilgi edinilmesi, böylece pulmoner komplikasyonların mortalite ve morbiditesinin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Lösemi, hematopoezin herhangi bir kademesinde farklılaşma ve olgunlaşmanın durması, sonrası olgunlaşmamış disfonksiyonel hücrenin kontrolsüz bir şekilde çoğalarak kemik iliğini ve/veya kemik iliği dışı dokuları sarmasıdır (9,10). Lösemik hücrelerde normal hücrelere göre çoğalma hızı daha fazla, programlı hücre ölümü (apoptozis) azdır. Sonuçta normal kemik iliği fonksiyonları bozulur ve kemik iliği yetmezliği ortaya çıkar (11). Lösemi tanısı, kemik iliğinde %30'dan fazla blast görülmesi ile konur (10,11,12)

2.1.Epidemiyoloji

Çocuklukta en sık görülen kanser tipi lösemilerdir. Çocukluk çağı malignitelerinin %25-30'unu oluştururlar. Çocukluk çağı lösemileri akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Büyük çoğunluğu (%97'si) akut lösemilerdir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 15 yaşın altındakilerde ALL görülme sıklığı 100.000'de 3,4'dür (15). ABD'nde her yıl 2500-3000 çocuğa ALL tanısı konulmaktadır (16). Bunların yaklaşık 500'ü AML tanısı almaktadır. AML çocukluk çağına görülen lösemilerin %15-25'ini oluşturmaktadır (17). ALL 3-4 yaşlarında pik yapar. AML için bir pik dönemi saptanmamıştır. Çocukluk çağı ALL için kız erkek oranı 1/1,2dir (18). Kızlar ve erkekler arasında AML insidansı açısından fark bulunmamaktadır (16). Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan risk grubuna uygun, yoğun ve uzun kemoterapi protokolleri ve destek tedavilerindeki gelişmelere bağlı olarak erken ölümler azalmış, hastalıksız yaşam süresi uzamış, bununla beraber uzun süren kemik iliği aplazisine bağlı gelişen enfeksiyonlar, kanamalar, ikincil maligniteler ve büyüme geriliği gibi erken ve geç komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonların iyi bilinmesi ile erken önlem ve tedavi olanaklı hale gelmekte, bu şekilde hem hastalıksız yaşam süresinin, hem de yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır.

2.2.Etyoloji

Lösemilerin nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir.

2.2.1.Çevresel Faktörler

İyonize radyasyon ve bazı toksik kimyasal maddelere maruz kalmak akut lösemi riskini arttırmaktadır. Radyasyona maruz kalan kişinin aldığı doz ile lösemi gelişim riski doğru orantılıdır. Çok farklı kimyasal maddelere (petrol ürünleri, benzen, insektisitler, pestisitler) maruz kalmak çocuklarda myelodisplastik sendrom (MDS) ve AML gelişim riskini arttırmaktadır. Ancak çocukluk çağında direk ALL'ye neden olabilecek bir madde tespit edilmemiştir. Bunun yanında başta alkilleyici ajanlar olmak üzere kemoterapinin lökomojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir (10-16).

2.2.2.Genetik faktörler

Bazı genetik hastalıklar ve kromozom anomalilerinde lösemi insidansının arttığı bilinmektedir. Down Sendromunda genel popülasyona oranla lösemi gelişme riski 15 kat artmıştır. Neonatal olgularda AML sık görülmesine rağmen en sık izlenen tip ALL'dir (12,14). Ataksia telenjektazide, Klinefelter sendromu, trizomi G sendromu, Schwachman sendromu, Fanconi anemisi, nörofibromatozis ve Bloom sendromunda lösemi riski artmıştır (19,22). Genel popülasyona göre lösemik çocukların kardeşlerinde lösemi riski 4 kat artmıştır (14-16).

2.2.3.Virüsler

Epstein Barr virüs enfeksiyonunun, endemik burkitt lenfoma ve ALL-L3 morfolojik tipi ile yakın ilişkisi olduğu saptanmıştır. İnsan lenfotropik virüs tip (HTLV) 1 ve 2, erişkin T hücreli ve hairy cell lösemiye neden olmaktadır (10-13).

2.2.4.Predispozan hastalıklar

Bazı kan hastalıkları lösemi ile sonuçlanabilir, bunda uygulanan kemoterapinin etkisi de vardır. Kronik myeloproliferatif hastalıklarda akut lösemi insidansı yüksektir. Kemik iliği transplantasyonu yapılmayan kronik myeloid lösemi'li (KML) hastaların %70'den fazlası akut blastik dönüşümle kaybedilmektedir. Polistemia vera, primer trombositemi, myelodisplastik sendrom (MDS), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, kronik lenfoblastik lösemi (KLL), multipl myeloma, Hodgkin ve Non-hodgkin lenfomalı hastalarda da lösemik dönüşüm görülmektedir (14-18).

2.3.Sınıflandırma

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılırlar. Akut ve kronik terimleri hastalığın seyrindeki süreyi gösterir. Akut lösemi terimi lösemik hücrelerin hızlı proliferere olduğu lösemiler için kullanılırken, kronik lösemi göreceli olarak daha differansiye olup daha yavaş progresyon gösteren hücrelerden oluşan lösemiler için kullanılmaktadır (8). Bununla beraber akut lösemide immatür hematopoetik hücreler, kronik lösemide ise matür kemik iliği elemanları hakimdir. Konjenital lösemi ise yaşamın ilk dört haftasında görülen hastalıktır. Akut lösemiler çoğalan hücrelerin morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine göre üç sınıfa ayrılır (11-15).

1. Akut Lenfoblastik Lösemi (%75-80)
2. Akut Myeloid Lösemi (%15-20)
3. Karışık (bifenotipik) Lösemi (%6-17)

Akut lösemilerin ayırımında kullanılan morfolojik ve sitokimyasal özellikler tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1a. Akut Lösemilerin Ayırımında Kullanılan Morfolojik ve Sitokimyasal Özellikler (19)

MORFOLOJİK	ALL	AML
Çekirdek/sitoplazma oranı	Artmış	Azalmış
Çekirdek kromatini	Düzensiz,homojen	Gevşek,köpüksü
Çekirdekçik	0-2 adet,belirsiz	2-5 adet,belirgin
Granül	yok	var
Auer cisimleri	yok	var/yok
Sitoplazma rengi	mavi	mavi-gri

Tablo 1b. Akut Lösemilerin Ayrımında Kullanılan Morfolojik ve Sitokimyasal Özellikler

SİTOKİMYASAL	ALL	AML
Periodic acid-Schiff (PAS)	+/-	-
Sudan black	-	+
Peroksidad	-	+
Terminal deoksinukleotidil transferaz (Tdt)	+	-

Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams and Wilkins Company, Philadelphia, 4th ed. 2002; Pp:489-544

İMMUNOFENOTİPLENDİRME:(10)

Akut lösemiler immunofenotiplendirme ile 5 gruba ayrılır (11-14,21)

- 1) B hücreli
- 2) T hücreli
- 3) Myeloid monositik
- 4) Megakaryositik
- 5) Eritroid

Akut lösemilerin immunofenotiplendirmesi tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Akut lösemiler immunofenotiplendirmesi

B hücreli	T hücreli	Myeloid monositik	Megakaryo- sitik	Eritroid
CD45 ±	CD45 +	CD45 +	CD45 +	CD45 ±
CD19 +	CD19 -	CD19 ±	CD19 -	CD19 -
CD22 +	CD22 -	CD22 -	CD22 -	CD22 -
CD79a*+	CD79a*±	CD79a*±	CD79a*-	CD79a*-
CD7 -	CD7 +	CD7 ±	CD7 ±	CD7 ±
CD3* -	CD3* +	CD3* -	CD3* -	CD3* -
MPO* -	MPO* -	MPO* ±	MPO* -	MPO* -
CD13 ±	CD13 ±	CD13 ±	CD13 ±	CD13 ±
CD33 ±	CD33 ±	CD33 ±	CD33 ±	CD33 ±
CD117 -	CD117 -	CD117 ±	CD117 ±	CD117 ±
CD61 -	CD61 -	CD61 -	CD61 ±	CD61 -
CD235 -	CD235 -	CD235 -	CD235 -	CD235 +

*Sitoplazmik antijen ekspresyonu

Behm FG. Immunophenotyping. In: Ching Hon Pui edited by. Childhood Leukemias Second Edition, 2006;p:150-209

2.3.1. AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ SINIFLAMASI

Çocukluk çağı ALL olgularında French American British (FAB) grubunun morfolojik sınıflama sistemi kullanılmaktadır (20). Çocukluk çağı ALL'nin %85'i L1, %14'ü L2 ve %1'i L3 morfolojisine uymaktadır (11-14).

İmmünolojik sınıflamaya göre ALL 4 gruba ayrılmaktadır.

Erken pre-B hücreli ALL

Lenfoblastlar cluster differentiation (CD) 10 adı verilen membran antijeni taşır. CD10 ve CD34 pozitifliği iyi prognoz kriterleridir. Membran ve sitoplazmik immunglobulin ile T hücre antijenleri yoktur. Tdt pozitiftir. Tüm ALL'lerin %70'ini oluşturur. En uzun sağkalım süresi bu gruptadır.

Pre-B hücreli ALL

Blastik hücreler intrasitoplazmik immunglobulin taşırlar. Tdt pozitifler. CD10 %90 pozitif ve genelde FAB L1 olarak sınıflandırılırlar. ALL'lerin %20'sini oluştururlar. Kemik iliği ve merkezi sinir sistemi relaps oranı erken pre-B hücreli ALL'ye göre daha yüksektir.

B hücreli ALL

Blastik hücrelerin membran yüzey immunglobulinleri vardır. Tdt negatiftir. ALL'lerin %1-2'sini oluşturur. B hücreli ALL'lerin %75'i morfolojik olarak FAB L3 grubundandır. Sitogenetik yapıları Burkitt lenfomadaki hücrelere benzer. Tedaviye yanıt kötü ve sağ kalım süresi kısadır.

T hücreli ALL

Blastik hücreler CD10 negatiftir ve T hücrelerine özgü yüzey antijenleri taşırlar. Tdt pozitifdir. Asit fosfataz boyasıyla boyanırlar. ALL'lerin %10-15'ini oluşturur. Hastaların %50-60'ında mediastinal kitle vardır. Prognozu kötüdür (12,14,21-23).

2.3.2.AKUT MYELOİD LÖSEMİ SINIFLAMASI

Hastalığın sınıflamasında ilk olarak 1976'da yapılan, daha sonra 1985 yılında yenilenen French American British (FAB) sınıflaması kullanılmaktadır. FAB sınıflamasında AML 7 alt tipe ayrılmaktadır. M0 alt tipi akut farklılaşmamış lösemi tipini tanımlamaktadır. Tüm tipler içinde M6 en az görülendir (12,13,15).

FAB M0

Minimal farklılaşmış myelositik lösemi'dir. %2-3 oranında görülür.

FAB M1

Olgunlaşmamış myelositik lösemi'dir. Çekirdek sitoplazma oranı düşüktür, bazı blastlarda granül bulunmazken bazılarında 1-6 arasında azurofilik granül bulunur. Blastlarda çok az granulositik farklılaşma görülür. % 50 oranda Auer cisimcik görülür. % 3'ünde myeloperoksidaz (MPO) ve Sudan black B pozitifdir.

FAB M2

Olgunlaşmış myelositik lösemi'dir. Myeloid maturasyon bulguları vardır. Azurofilik granüller, Auer cisimcik ve belirginleşmiş çekirdekçikleri mevcuttur. MPO ve Sudan black B kuvvetli pozitifdir. Spesifik ve non spesifik esteraz negatifdir.

FAB M3

Promyelositik lösemi'dir. %10 oranında görülür. Promyelositlere benzer hücreler bulunur, sitoplazmalarında çok sayıda, kaba, atipik azurofil granüller bulunur. MPO ve Sudan Black B pozitifdir. M3V varyantı mikrogranüler promyelositik lösemiye ifade eder.

FAB M4

Myelomonositik lösemi'dir. % 25 oranında görülür. Hücrelerin %30'dan fazlası myeloblast, monoblast ve promonosittir. Monoblastlar myeloblastlardan daha büyüktür ve değişen sayıda azurofilik granül içeren belirgin sitoplazmaları vardır. Eozinofil %5'den fazla olursa M4Eo denir.

FAB M5

Monositik lösemi'dir. % 10 oranında görülür. Lösemi hücreleri monoblast karakterindedir. M5a ve M5b olmak üzere iki tipi mevcuttur. M5a'da, granülsüz, bazofilik sitoplazmalı dantel gibi çekirdeği olan blastlar bulunurken, M5b'de ince azurofilik granüller içeren, gri-mavi sitoplazmalı katlanmış çekirdek içeren blastlar görülür. Her iki tiptede nonspesifik esteraz boyası pozitifdir.

FAB M6

Eritrositik lösemi'dir. % 5 oranında görülür. Kemik iliğindeki hücrelerin %50'sini eritroblast, % 30'unu myeloblastlar oluşturur. Genelde periyodik asit shift (PAS) pozitifirler.

FAB M7

Megakaryositik lösemi'dir. % 5-10 oranında görülür. Homojen, yoğun kromatin yapısı olan çekirdek ve belirsiz çekirdekçigi bulunan, dar sitoplazmalı undiferansiye megakaryoblastlar mevcuttur (12,13,15).

2.3.3.AKUT KARIŞIK (BİFENOTİPİK)LÖSEMİ:

Lösemi tek bir hematopoetik serinin hastalığı olmasına rağmen yapılan immünolojik çalışmalar bazı lösemi vakalarında bir hücre üzerinde birden fazla seriye ait antijenik işaretleyicilerin (CD) olduğunu göstermiştir. Bu lösemiler “*Karışık (bifenotipik) lösemi*” olarak adlandırılmıştır (13,14,21,24).

-myeloid ve B lenfoid

-myeloid ve T lenfoid

-T ve B lenfoid

Akut bifenotipik lösemilerin tanımlanması için EGIL skora sistemi kullanılmaktadır. EGIL skora sistemi tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3: Akut bifenotipik lösemilerin tanımlanması için EGIL skorlama sistemi

B kökeni	T kökeni	Myeloid	Puanlama
CD79a	cy/s CD3	MPO	her bir pozitif marker: 2 puan
cyIgμ	TCRαβ		
cy/s CD22	TCR..δ		
CD19	CD2	CD13	her bir pozitif marker: 1 puan
CD20	CD5	CD33	
	CD8	CD65s	
	CD10	CD117	
TDT	TDT	CD14	her bir pozitif marker: 0,5 puan
CD24	CD7	CD15	
	CD1a	CD64	

See Bene ve arkadaşları tarafından akut bifenotipik lösemilerin gösterilmesinde myeloid kategorisinden >2 puan ve B köken veya T köken kategorisinden >2 puan gereklidir. Segeren ve arkadaşları tarafından blastlar >%20 pozitif olduğu zaman pozitif bir marker olarak değerlendirildi (21).

2.4.KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Akut lösemilerde klinik, lösemik hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ve hastalığın ekstramedüller yayılım derecesi ile ilişkilidir. En sık görülen semptomlar anemi, trombositopeni ve nötropeni olup solukluk, yorgunluk, kemik ağrıları, peteşi, purpura, kanama ve ateş diğer bulgulardır. Lenfadenopati (LAP), hepatomegali ve splenomegali ekstramedüller lösemiye işaret eder. LAP genellikle ağrısız ve yaygındır. Hastalarda özellikle uzun kemiklerde blastların periostu veya kemik dokusunu infiltrasyonu sonucu kemik hassasiyeti görülür (10-15). Trombosit sayısı 20000/mm³'ün altına düştüğünde kanama riski artar. Lökostaz varsa santral sinir sistemi (SSS) veya akciğerlerde kanamalar olabilir. Lökostaz, daha çok AML'de ve blast sayısı 100000/mm³ üzerinde olduğunda ortaya çıkar. Dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) kanamanın diğer bir nedenidir. DİK en sık AML M3 tipinde rastlanır. Bunun nedeni promyelositlerin granüllerinde mevcut olan yüksek seviyedeki tromboplastin aktivitesidir

(12,13,15,26,27). Tanı anında hastaların % 60'ında ateş mevcuttur. Ateş çoğunlukla enfeksiyon göstergesi olabileceği gibi hastalığın sistemik etkisi de olabilir. Nötropeniye bağlı her türlü viral, bakteriyel, protozoal ve fungal enfeksiyon görülebilir. Nötrofil sayısı 500/mm³ altında olduğunda enfeksiyon riski artar. Deri, diş eti, perirektal bölge, akciğer ve üriner sistem enfeksiyonları siktir (11-15).

T hücreli ALL hastaları farklı klinik bulgularla gelebilirler. T hücreli ALL büyük yaştaki erkek çocuklarda daha siktir ve ilk tanı anında yüksek lökosit sayısı ve timus hiperplazisine bağlı mediastinal kitleye sahiptirler. Aynı zamanda T hücre lösemili hastalarda santral sinir sistemi tutulumu siktir (22). Genel olarak lösemilerde SSS tutulumu bulgularına ilk tanı anında daha az rastlanır. Akut lösemili hastalarda görülen klinik semptomların başında ateş gelmektedir, bunu solukluk, kanama, iştahsızlık, halsizlik, kemik ağrısı, karın ağrısı, eklem ağrısı, lenfadenopati ve kilo kaybı takip eder (10,13,15).

2.5.LABORATUVAR BULGULARI

Akut lösemilerin karakteristik periferik kan bulguları ileri derecede anemi, trombositopeni ve blastların varlığıdır. Ancak ilk tanı anında % 10 oranında periferik kan bulguları normal olabilir. Lökosit sayısı düşük, normal veya yüksek olabilir, % 50 olguda lökosit sayısı artmış, % 20'sinde ise 100000'in üzerindedir, %25 olguda ise lökopeni saptanır. Akut lösemilerin temel laboratuvar bulgusu periferik kanda blastların bulunmasıdır. Akut monositik ve myelomonositik lösemilerde serum ve idrarda muramidaz düzeyleri yüksek bulunur. Ayrıca serum protein elektroforezinde poliklonal gammopati şeklinde diffüz immunglobulin artışı saptanabilir. Akut promyelositer lösemili hastalarda trombositopeni, hipofibrinojenemi, faktör 5 ve 8 konsantrasyonlarında azalma, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında uzama ve fibrin yıkım ürünlerinde artma ile karakterize DİK saptanabilir (12-15).

2.6.RİSK SINIFLANDIRMASI:

ALL BFM 95 protokolüne göre hastalar risk gruplarına ayrılmışlardır. ALL'li hastalarda risk grupları tablo 4'de ve AML'de prognostik kriterler tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4. ALL'li hastalarda risk grupları (22).

Standart risk	Orta risk	Yüksek risk
<p>1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı < 1000/μL</p> <p>2. Lökositler <20000/μL, 1 \leq yaş > 6</p> <p>3. Otuzüçüncü günde tam remisyon</p> <p>4. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok</p> <p>5. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok</p> <p>6. T immünolojisi hariç</p> <p>Altı kriterin tümüne uymalıdır.</p>	<p>1. Yedi günlük prednizon tedavisinden sonraki 8. günde periferik kanda lösemik hücre sayısı <1000/ μL</p> <p>2. Otuzüçüncü günde tam remisyon</p> <p>3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) yok</p> <p>4. t(4;11) (MLL/AF4 rekombinasyonu) yok</p> <p>Yukarıdaki 4 kritere uymalı, ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi olmalı</p> <p>I. Lökositler \geq20000/μL</p> <p>II. Yaş < 1</p> <p>III. Yaş \geq 6</p>	<p>1. Tedavinin 8. gününde periferik kanda lösemik hücre sayısı \geq1000/ μl</p> <p>2. Otuzüçüncü günde tam remisyon elde edilememiş</p> <p>3. t(9;22) (BCR/ABL rekombinasyonu) mevcut</p> <p>4. t(4;11)(MLL/AF4 rekombinasyonu) mevcut</p> <p>Yaş ve lökosit sayısından bağımsız olarak her bir kriterin tek başına varlığı yüksek risk grubunda yer almak için yeterlidir.</p>

Blood, 1990;75:174-179

Tablo 5. AML’de prognostik kriterler (12)

Faktör	Standart risk grubu	Yüksek risk grubu
Yaş	> 2 yaş	< 2 yaş
Enfeksiyon	yok	var
Beyaz küre	<25000	>100.000
Serum LDH	normal	Yüksek
Ekstramedüller hastalık	yok	var
SSS tutulumu	yok	var
Auer cisimcik	var	yok
Eozinofil	var	yok
FAB alt tip	M1,M2,M3,M4 Eo	Diğer alt tipler
15.gün K.İ.% blast	%5’in altında	%5’den fazla (M3hariç)
Sitogenetik	t(8;21),t(15;17), Inv(16)	Diğer sitogenetik bulgular

-Bennett C, Hsu K, Look AT:Myeloid Leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children in Nathan and Oski’s Hematology of Infancy and Childhood, 2004, W.B Saunders Company Philedelphia,p:1167-1185

2.7.Tanı

Lösemi tanısı, hastalara yapılan Kİ aspirasyon örneklerinin wright boya yöntemi ile ışık mikroskobisinde incelenmesi ile konulur. İncelenen Kİ aspirasyon örneklerinde ALL için blast sayısının %25’in üzerinde ve AML için %30’un üzerinde olması kesin lösemi olarak yorumlanır (11-15).

2.8. Tedavi

Akut lösemilerde tedavi esas olarak destek bakım, kemoterapi, tedavi sırasında ortaya çıkan komplikasyonların ve enfeksiyonların tedavisi, kemik iliği nakli (KİT) ve diğer (immünoterapi, biyoterapi) tedavi yaklaşımlarından oluşur (11,12,15).

2.8.1. Destek Bakım

Lösemilerde destek bakım; santral venöz kateter konulması, sitopenilerin düzeltilmesi (trombosit/ eritrosit süspansiyonları), DIC profilaksisi ve tedavisi, tümör lizis sendromuna uygun yaklaşım, hiperlökositozis halinde lökoferez ve/ veya uygun müdahale, enfeksiyona karşı profilaksi ve tedavi, psikososyal destek, erken ve geç yan etkilerin engellenmesi veya azaltılmasına yönelik yaklaşımlar şeklinde özetlenebilir (12,15,31).

2.8.2. Kemoterapi

- a) Remisyon-indüksiyon
- b) SSS profilaksisi veya tutulum olan vakalarda tedavisi (intratekal tedavi ve/veya i.c. Radyoterapi)
- c) konsolidasyon
- d) reindüksiyon veya güçlendirme
- e) idame
- f) nüks
- g) Gerekli olan vakalarda KİT tedavisinden oluşur.

Remisyon- indüksiyon: Bu tedavi aşamasında hedef, blastların Kİ'deki oranının % 5'in altına indirilmesidir. ALL'de günümüzde yaygın olarak uygulanan dört ilaçlı indüksiyon (vinkristin, prednisolon, daunomisin, L-asparaginaz) protokolleri ile tam remisyon oranı % 95'dir. İndüksiyon ile birlikte SSS lösemisine yönelik profilaktik veya terapötik intratekal (İT) ilaç uygulanması da kullanılmaktadır. AML'de indüksiyon tedavisinde en etkili ilaçlar ARA-C ve daunomisinidir (24). Akut promiyelositik lösemide kemoterapi ile beraber ATRA tedavisiyle çok iyi sonuçlar alınmaktadır (26,27). ATRA tedavisi lösemik promyelosit farklılaşması ile ilişkilidir; Kİ aplazisi olmaksızın normal hematopoezi başlatır ve indüksiyon tedavisi sırasındaki ölüme yol açan koagülopatiyi düzeltir (11-15).

SSS Lösemisi Profilaksi veya Tedavisi: Lösemik blastların SSS'de bulunması ve daha sonra sistemik nüks oluşumuna sebep olmasından dolayı ayrı bir tedaviye ihtiyaç vardır. SSS tutulumu yok ise profilaktik; var ise terapötik amaçla tedavi verilmektedir. Akut lösemilerin % 5'inden azında tanı sırasında SSS tutulumu saptanabilir. SSS

profilaksisi için yüksek doz metotreksat ve/veya Ara-C veya İT metotreksat ve hidrokortizon ve/veya kranial radyoterapi uygulanır. (11,15).

Konsolidasyon: Tam remisyonu takiben uygulamaya başlanır. Rezidü blastların ortadan kaldırılması amaçlanır. İndüksiyondaki ilaçlarla çapraz direnç oluşturmayan ilaçlar kullanılarak yapılır (14). Genellikle SSS tutulumuna yönelik profilaktik veya terapötik radyoterapi uygulanır.

Reindüksiyon veya güçlendirme: Bazı protokollerde kısa bir ara idame periyodunu takiben indüksiyon ve konsolidasyon karışımından ibaret olan reindüksiyon fazı uygulanır (11-15).

İdame: Konsolidasyonu takiben rezidü blastların öldürülmesi, normal Kİ hematopoetik öncülerin korunması amacı ile uygulanır. İdame süresi 1,5-2 yıl olarak uygulanmaktadır (11-15).

Testiküler Lösemi Tedavisi: Lösemide testis tutulumu testiküler büyümenin yanında, testis biyopsisiyle lösemik infiltrasyonun gösterilmesi ile kanıtlanmalıdır. Testis biyopsisi ile % 33 oranında asemptomatik tutulum tespit edilmiş olsa da rutin yapılması önerilmemektedir. Asemptomatik hastalarda sistemik kemoterapi dışında ilave bir müdahale yapılmaz. Semptomatik ve biyopsi ile ispatlanmış hastalarda ise kemoterapiye ek olarak 1200 cGy testiküler radyoterapi önerilmektedir (11-15)

Nüks tedavisi: Lösemilerde tedavideki yetersizliğin en önemli kanıtı nüksdür. Nükslerin % 80 kadarı Kİ, % 12-20'si SSS, % 8'i testis nüksü şeklindedir. İkinci remiyon sağlanmasını hastanın remisyonda kalma süresi, daha önceki kemoterapinin yoğunluğu, sekonder tedavinin tipi gibi bazı faktörler belirler. Tedavi kesildikten en az 6 ay sonra oluşan geç nüksler, tedavi sırasında oluşan nükslerden daha iyi gidişlidir (24). Nükslerin 1/3'ü kemoterapi kesildikten 6 ay veya daha sonra oluşur ve yeni kemoterapiye cevap verir. İlk remiyon süresi de nüks eden lösemilerin prognozunda önemlidir. İlk remiyonun kısa sürdüğü hastalarda uzun süreli EFS % 10'un altındadır. Nükslerde ilaçlara karşı direnç gelişimi tedaviye cevapta önemli rol oynar (24). Yeni tanı almış hastalarda yaşam oranları yüksek iken nüks olmuş hastalarda bu oran oldukça düşüktür. Nüks hastaları için üzerinde fikir birliği yapılan protokol ya da protokoller mevcut değildir. Genellikle hastanın önceden almış olduğu kemoterapi protokolünden daha yoğun bir protokol seçilmektedir. (11-15,32).

2.8.3. Kemik İliği Transplantasyonu (KİT)

ALL'de genellikle relaps olup ikinci remisyona sağlanan vakalara ve t(9;22) ve t(4;11) gibi riskli bir kromozom anomalisi olan hastalara ilk remisyonda KİT yapılmaktadır.

AML'de ise ilk remisyondan sonra yapılan KİT etkili bir tedavidir. AML'de t(15,17), t(8,21) ve inv(16) gibi iyi prognoz gösteren kromozom anomalilerini taşıyan hastalar haricinde hemen bütün hastalara ilk remisyonda KİT önerilmektedir.

Lösemi tedavisinde dünyada çeşitli tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Biz kliniğimizde Eylül 2006'ya kadar ALL'lerde Sn. Jude Total XIII Kemoterapi protokolünü, 2007'den sonra tanı alan hastalara da ALL-BFM 2000 tedavi protokolünü uygulamaktayız. AML tanısı alan hastalara da 2005 yılından itibaren AML BFM 1993-1998 tedavi protokolü verilmiştir. Son yıllarda uygulanan kemoterapi protokolleri MRD tayinine göre modifiye edilmiştir (13,33).

2.9. Akut lösemiye bağlı erken ve geç komplikasyonlar

Akut lösemiye bağlı komplikasyonlar temelde erken ve geç komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenebilir (7).

2.9.1. Akut lösemiye bağlı erken komplikasyonlar: Lösemi tanısı ve tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlardır.

- Enfeksiyonlar
- Tümör lizis sendromu
- Hiperkalsemi
- Lökositik infiltrasyon
 - a) Lökostaz sendromu
 - b) Lösemik cell lizis pnömopati
 - c) Hiperlökositik reaksiyon
- Pıhtılaşma bozuklukları
- Tifilitis
- Mediastendeki yapılara bası (Santral hava yollarına bası, Vena cava superior sendromu)
- Spinal kord basısı
- Nörolojik tutulum

- Akut nörolojik toksisite
- Yapılan girişimlere bağlı komplikasyonlar
- Kemoterapötik ilaçların akut yan etkileri bu grupta değerlendirilir (34).

2.9.2. Akut lösemiye bağlı geç komplikasyonlar: Lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların ve radyoterapinin geç dönem etkilerine bağlı olarak ve tedavi tamamlandıktan sonra yıllar içinde ortaya çıkarlar.

- Büyüme, gelişme ve üreme bozuklukları
- İskelet sisteminde gelişim anomalileri
- Nörokognitif sekel
- Bağışıklık yetmezliği
- İkincil maligniteler
- Kardiyomyopati
- Pulmoner fibrozis
- Hepatotoksisite
- Katarakt en sık görülen geç komplikasyonlardandır (35).

2.10. Akut lösemide pulmoner komplikasyonlar

Akut lösemili çocuklarda pulmoner komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir (1-10). Akciğerler anatomik yapısı ve fonksiyonları itibarı ile hava ve kan dolaşımı yoluyla birçok patojen ajanın kolaylıkla ulaşabileceği organlardır ve pulmoner makrofajlar ve buraya göç eden nötrofiller bu ajanlara karşı savunmada büyük rol oynarlar. Akut lösemilerde kemoterapi veya Kİ infiltrasyonu sonucu oluşan ağır nötropeni nedeni ile buraya ulaşan patojenlere gerekli immun yanıt verilemediğinden akciğerlerde ciddi enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Hatta immün sistemi normal olan kişilerde enfeksiyona neden olmayan mikroorganizmalar mantarlar, pnömosistis karini gibi birçok endojen ajan da immün sistemi baskılanmış kişilerde patojen hale gelerek akciğerlerde fatal olabilen fırsatçı enfeksiyonlara yol açarlar. Ayrıca löseminin kendisi de doğrudan doğruya akciğerleri infiltre edebileceği gibi timus ve mediastinal lenf bezlerini de infiltre ederek plöreziye ve/veya akciğerlerin kollabe olmasına, trombositopeni ve kanama diatezi, alveolar kanamalara yol açabilir. Diğer taraftan kemoterapide kullanılan ilaçlar ve radyoterapi de akciğerlerde toksisiteye neden olabilir (6-10,36). Sonuç olarak akut lösemilerde tanı, tedavi ve takip süresince pulmoner

komplifikasyonlar sıkça görülmekte olup bazen fatal sonuçlar doğurmaktadır. Lösemili hastalarda pulmoner komplifikasyon görülme sıklığının yapılan çeşitli çalışmalarda %30-50 arasında olduğu, KİT yapılan hastalarda bu sıklığın %60'lara vardığı bildirilmiştir (1-10). Pulmoner komplifikasyonlar etyolojisi, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre

a)infeksiyöz

b)noninfeksiyöz

olarak sınıflandırılır.

2.10.1. Pulmoner enfeksiyonlar

Akut lösemili çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları en sık görülen pulmoner komplifikasyondur. Üst solunum yollarında kolonize olmuş bakteriler ve diğer patojenler alt solunum yollarına ilerleyen mikroorganizmaların kaynağını oluştururlar. Akut lösemili çocuklarda lokal enfeksiyonlar hızla yayılır. Bu durumun nedenleri:

1) Mukozal immün mekanizmalar ve siliyer aktivitede bozukluk

2) Salgısal immunglobulinlerde azalma

3) Aspire edilen mikroorganizmaların klirensinde azalma

4) Fagosit efektör hücrelerin sayı ve fonksiyonunda bozulma olarak sıralanabilir.

5) Son yıllarda uygulanan yoğun kemoterapi protokolleri ile akut lösemi tedavisinde prognoz belirgin olarak düzelmiştir. Ancak uygulanan bu yoğun kemoterapi uzun süreli ve ağır nötropeniye yol açarak başta akciğer enfeksiyonları olmak üzere ciddi ve fatal olabilen enfeksiyonlara neden olmaktadır. Hatta immün sistemi normal olan kişilerde enfeksiyona neden olmayan mikroorganizmalar mantarlar, PC gibi birçok endojen ajan da immün sistemi baskılanmış kişilerde patojen hale gelerek akciğerlerde fatal olabilen fırsatçı enfeksiyonlara yol açarlar (7-9,37-39).

2.10.2. İnfeksiyöz Hastalıklar:

2.10.2.1.Pnömoni:

Aşağıdaki semptom ve fizik muayene bulgularından en az biri ile birlikte göğüs radyografisinde yeni pulmoner infiltrasyonu olan hastalar bu durumu açıklayacak başka bir neden yoksa pnömoni olarak kabul edilir.

-öksürük,

-takipne (solunum sayısının 1 yaşın altında >50/dk, 1 yaşın üzerinde >40/dk olması),

-retraksiyon ve dispne,

-göğüs ağrısı,

-respiratuar distress ve siyanoz gibi solunum sistemi yakınmaları,

-yüksek ateş (2 kez $\geq 38^{\circ}\text{C}$)

-akciğeri dinlemekle raller'in duyulması (41-43).

Radyolojik olarak görüntülenen infiltrasyonlar başlangıçta bulunmayıp, genellikle ateşin başlangıcından 3-5 gün sonra ortaya çıkmaktadır (3,44). Akut lösemilerde en sık görülen pulmoner komplikasyon pnömoniler olup (%17.2-34), mortalite oranı pediatri literatüründe %6,4-%22 olarak verilmiştir (6,7). Pnömoniler lobar pnömoni ve bronkopnömoni olarak sınıflandırılır ve infiltrasyonlar radyolojik özelliklerine uyumlu olarak tek veya daha fazla sayıda lokalize/yamalı ve diffüz/interstisyel infiltrasyonlar olarak sınıflandırılır. Ayrıca bu infiltrasyonlarla birlikte bir veya daha fazla sayıda nodül ve/veya kavite bulunabilir.

Akut lösemili hastalarda pnömoninin en yaygın nedenleri:

1) Bakteriler

a) Gram negatif : Pseudomonas Aeroginosa, E.coli , Klebsiella, Acinetobacter suşları, Stenotropomonas maltophilia

b) Gram pozitif : Stafilokokus Aureus, Streptokokus Pnömonia, Streptokokus viridans, Klamidya, Leigonella, Mikoplazma

2) Virüsler: RSV, Parainfluenza virüs, İnfluenza virüs, Adenovirüs, VZV, CMV ve EBV

3) Fırsatçı fungal ve diğer patojellerle olan pnömoniler

Fungal : Candida türleri, Aspergillus türleri, Zygomycetes türleri. Histoplasma Capsulatum, Fusiarum ve Coccidioides Immitis

Protozoan: PCP (Pneumocystis jiroveci) (36,41-43)

2.10.2.1.1.Bakteriyel Pnömoni:

Bakteriyel infeksiyonlar lösemili hastalarda genellikle nötropenin erken fazı sırasında gerçekleşir. Bakteriyel infeksiyonlara yaklaşık olarak %75 gram (+) bakteriler neden olur (44). Bakteriyel pnömoninin radyolojik görünümü, özellikle bronkopnömoni ve hava bronkogramları içeren konsolide alan veya alanlar şeklindedir (43-45). İmmünitesi baskılananlarda buzlu cam şeklinde opaklaşma çok sık görülür.

Nötropenin erken fazı sırasında bakteriyel infeksiyonların yaklaşık olarak %90'ına yanıt alınabilir (58). Ancak nötropenin uzaması durumunda bakteriyel enfeksiyonlar fatal olabileceği gibi uzun süren nötropeni ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan immunosupresif hastalarda gelişen oppurtunistik fungal enfeksiyonlar da önemli bir mortalite nedenidir (1-6,43-45).

Bütün Gr (-) mikroorganizmalar özellikle Klebsiella pnömonisinde bir segmenter veya lobar konsolidasyon ve interlober fissürlerin balonlaşmasına ve apse oluşumuna yol açan büyük inflamatuvar eksudalar görülür. Ayrıca klebsiella pnömonisinde tabanı plevraya bakan üçgen şeklinde konsolidasyon ve kaviteli nodüller olabilir.

Stafilokok pnömonilerinde de bilateral yamalı infiltrasyonlar, apseleşme ve nekroz sonucu oluşan pnömosellerin görülmesi oldukça karakteristiktir (46-49).

2.10.2.1.2.Fungal Pnömoni:

Nötropenik hastalarda mantar infeksiyonların çoğu Candida ve Aspergillus suşları tarafından oluşturulur. İnvazive fungal infeksiyonlar (mycosis) özellikle nötropenin geç fazı sırasında ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında gerçekleşir (50,51). Fırsatçı fungal enfeksiyonlar immunosupresif ve nötropenik hastalarda görülen pnömonilerin %12-56'sını oluşturur (51). İmmunosuprese hastalarda görülen fungal pulmoner enfeksiyona yol açan ajanlar Candida ve Aspergillus türleridir. Ancak daha seyrek olarak zygomycetes türleri, fusarium türleri veya kriptokokus neoformans'ta olabilir (50,51,52,53). Aspergillus ya hava yoluyla akciğerlere ulaşır ve burada enfeksiyon yapar. Fungal hifalar genellikle hava yolu lümeninde bulunur. 'Airway Invasive Aspergillozis' olarak tanımlanan bu şekilde klinik olarak akut trakeobronşitis, bronşiolitis tablosuna radyolojik olarak lineer dallanan opasiteler ve centrilobüler nodüllerle tomucuklu ağaç görünümü eşlik eder. İmmunosupresif hastalarda aspergillus

daha sık olarak hematogen yayılımla akciğerlere gelir ve burada ciddi enfeksiyona yol açar. Pulmoner aspergillozisin klasik şekli olan angioinvasiv pulmoner aspergillozislili hastaların 1/3'ünde otopside akciğer dışı mantar odakları tesbit edilmiştir. Anjiinvasiv pulmoner aspergillozisin küçük ve orta çaplı pulmoner arterlerin fungal hifalarla invazyon ve oklüzyonu ile karakterizedir. Bu da nekrotik ve hemorajik nodüller ve plevral tabanlı infaktlara yol açar. Hastalarda klinik olarak hemoptizi görülebilir. Radyolojik olarak buzlu cam görünümünde opasite ile çevrelenmiş nodül (halo işareti) ve daha sonra ortaya çıkan kaviteleşme, özellikle hava hilali şeklinde kavitasyon ve konsolide alanlar görülmesi aspergillozisin tanısını kuvvetle düşündürür. Halo işareti hastaların büyük bir kısmında ilk günde, hilal hava işareti ise 3-14 günde ortaya çıkar ve iyileşme dönemine girildiğini gösterir (50-57). Ancak her zaman aspergillozise spesifik değildir. Candida, CMV, Nocardia, actinomyces, HSV, kriptojenik organize eden pnömoni (bronşiolitis obliterans ve organize eden pnömoni) ve pulmoner hemorajilerde de görülebilir. Bir çalışmada kesin candida ve aspergillus tanıları olan vakaların radyolojik bulguları karşılaştırılmış halo, buzlu cam opasitesi, kaviteleşme ve nodül görülme sıklığı açısından her iki grup arasında bir fark olmadığını, yalnız aspergillus pnömonilerinde konsolidasyonların daha sık ve nodüllerinde centrilobuler dağılımlı olduğunu, candida pnömonisinde ise nodüllerin random dağıldığını görmüşler ve halo işareti veya kaviteleşmelerin ayırıcı tanıda kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır (45,52,56). İnvaziv aspergilloziste mortalite oranı yüksektir (%50-75) (52-57).

Bağışıklığı kırılmış hastalarda İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFIs)'ın tanısı için bir uzlaşma sağlanmıştır. Bu uzlaşma raporuna göre **kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyonlar** için muköz membranlar dışında dokulardan histopatolojik veya sitolojik tanı veya idrar, sinüs ve muköz membranlar dışında normal veya klinik ve radyolojik olarak enfeksiyonla uyumlu bölgeden steril olarak alınan örnekte üreme olması (pozitif kültür) gereklidir. **Muhtemel invaziv fungal enfeksiyonlar** için aşağıdaki tabloda (tablo 6) gösterilen hosta ait kriterlerinden en az biri ve bir mikrobiyolojik kriter ile birlikte 1 major veya 2 minör klinik kriter olması, **Olası invaziv fungal enfeksiyonlar** için hosta ait kriterlerinden en az biri ile birlikte bir mikrobiyolojik kriter veya bir major (veya 2 minör) klinik kriter olması gerekir (56,58).

Tablo 6a. Başışıklık sistemi baskılanmış kanserli hastalarda IFIs'lar için hosta ait mikrobiyolojik ve klinik kriter (58)

<u>Kriter tipleri</u>	<u>Kriter</u>
Hosta ait faktörler	<p>1-Nötropeni (10 günden fazla <500 nötrofil/mm³)</p> <p>2-Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen inatçı >96 saat süren dirençli ateş</p> <p>3-Vücut ısısının $>38^{\circ}$ C veya $<36^{\circ}$ C ve şu predispose durumlardan birinin olması: önceki 60 günde (>10 gün) uzamış nötropeni, önceki 30 günde anlamlı immunosupresif ajanların kullanımı, önceki epizodlar sırasında kanıtlanmış veya muhtemel IFIs'de nötropeni veya semptomatik AIDS ile bir arada yaşama</p> <p>4-GVHD'a (grade\geq2) işaret eden belirtiler ve semptomlar özellikle şiddetli veya kronik yaygın hastalık</p> <p>5-Önceki 60 günde uzamış (>3 hafta) kortikosteroidlerin kullanımı</p>

Tablo 6b. Başışıklık sistemi baskılanmış kanserli hastalarda IFIs lar için hosta ait mikrobiyolojik ve klinik kriter (58)

Mikrobiyolojik

- 1- BAL sıvısı veya balgam örneklerinden küf, (Aspergillus Fusarium veya Scedosporium türleri veya Zygomycetes'i içeren) veya kriptokokus neoformans veya endemik bir fungal patojen için pozitif kültür sonucu
- 2- Pozitif kültür sonucu veya sinüs aspirasyon numunelerinden küf için sitolojik/direkt mikroskopik değerlendirmede pozitif bulgular
- 3- BAL sıvısı örnekleri veya balgamdan küf veya kriptokok türleri için sitolojik/direkt mikroskopik değerlendirmede pozitif bulgular
- 4- BAL, BOS veya ≥ 2 'den fazla kan örneklerinde pozitif Aspergillus antigeni sonucu, Galaktomannan pozitifliği
- 5- Kan örneklerinde kriptokokal antijen için pozitif sonuç
- 6- Steril vücut sıvı örneklerinde (BOS'ta Kriptokok türleri) fungal elementler için sitolojik veya direkt mikroskopik muayenede pozitif bulgular
- 7- Kan, idrar ve BOS numunelerinde Histoplasma kapsulatum için pozitif sonuç (58)
- 8- Üriner kateter yokluğunda mayalar için idrar örneklerinde iki pozitif kültür sonuçları
- 9- Candida türleri için pozitif kan kültür sonucu

Tablo 6c.Bağıışıklık sistemi baskılanmış kanserli hastalarda IFIs lar için hosta ait mikrobiyolojik ve klinik kriter (58)

Klinik

Alt solunum yolu infeksiyonu bulguları

Major

- CT görüntülemenin takibinde yeni infiltrasyonların herhangi biri; halo işareti, hava-hilal işareti veya konsolide alan içinde kavite

Minör

- Alt solunum yolu infeksiyon semptomları (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne), fizik muayenede plevral sürtünme, radyolojik olarak major kriterleri karşılamayan yeni infiltrasyonların her biri, plevral efüzyon

2.10.2.1.3.Pnömosistis Carini Pnömonisi (Pnömosistis Jiroveci)

Pnömosistis jiroveci pnömonisi (önceden P.carinii) klasik TMP-SMT profilaksi altındaki hastaların %8'inde ve profilaksi olmadan %29'unda PcP gelişir. Mortalite bu vakalarda % 4-15'tir (59,60).

P.Jiroveci'nin neden olduğu hastalıkta akut veya subakut başlangıçlı takipne, dispne, öksürük ve ateş mevcuttur. Diffuz alveolar hasar ve perfüzyonun bozulması sonucunda solunum yetmezliğine yol açan bir akciğer enfeksiyonudur. Bilateral difüz alveoler hastalık siktir, fakat her zaman radyolojik bulgu olmayabilir. Arteriyal oksijen basıncı (PaO₂) azalmıştır ve alveoler arteriyal oksiyen gradiyenti artmıştır.

Profilaksi olmadan P.Jiroveci pnömonisi, tedavi sırasında akut lösemili vakaların %20'sinde gerçekleşir. Mortalite oranı tedavi edilmeyen vakaların yaklaşık olarak %100'ündedir.

Tedavide 20 mg/kg/gün TMP/SMT (trimetoprim-sülfometoksazol) ilk tercih edilen tedavidir. Tedavi süresi genellikle 21 gündür.

Profilaksi, günlük veya haftada 3 gün verilmelidir (59-61).

2.10.2.1.4.Viral Pnömoni:

Nötropenik hastalarda özellikle hematolojik iyileşme sonrası görülen atipik pnömoniye sıklıkla virüs enfeksiyonu neden olur. Viral pnömoni yaklaşık olarak nötropenik hastaların %50'inde mortalite ile ilişkilidir. Çok sık şüphelenilen virüs CMV'dir, ayrıca EBV, herpes, influenza, parainfluenza, adenovirüs ve respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ler de etken olabilir. Bu organizmalar özellikle allojenöz kemik iliği veya kök hücre transplantasyonundan sonra enfeksiyona öncülük eder. Bu viral pnömoninin ayırt edilen çeşitli formlarında mevcut radyolojik modeller yoktur, ayrıca viral pnömoninin bilgileri de klinisyenlere çok yararlıdır. Uygun ilaç rejimleri, bu virüslerin çoğu için mevcuttur. Viral pnömoninin erken evrede tipik görünümü buzlu cam opaklaşmasıdır ve bir diğeri altta yatan komşu sekonder lobüllerden etkilenmiş ve etkilenmemiş olanların oluşturduğu mozaik paterndir. Yine interstisyel ve retikulonodüler infiltrasyonlar da viral pnömonileri akla getirir. İnterlobüler ve subplevral alanlar korunarak buralara yayılmayan perihiler buzlu cam görünümü PCP için oldukça tipik olmakla beraber aynı görüntü CMV pnömonisinde de mevcut olabilir ancak farklı olarak burada perifer korunmamıştır (9,46,48,53,62-65).

2.10.2.2. Tanı

İmmun yetmezlikli hastalarda pulmoner enfeksiyonlar hızla solunum yetmezliğine ilerler. Bu nedenle hızlı tanı koymak ve hızla tedaviye başlamak çok önemlidir. Bu hastalarda dikkat edilmesi gereken durumlardan birisi de inflamatuvar yanıtın olamayabileceğidir. Akciğer enfeksiyonu pürülan balgam, akciğer dinleme ve radyolojik bulguları olmadan yalnızca ateş ile kliniğe yansiyabilir. Bazı öykü ve fizik inceleme bulguları etiolojide belirli patojenleri daha öncelikli düşündürmeye yönlendirse de hiçbir patojenin kendine özgü klinik bulgusu yoktur, dolayısıyla laboratuvar tetkiklerine gereksinim duyulur. Mikrobiyolojik yöntemler ve radyolojik tetkikler hemen her hastada yapılan standart tetkiklerdir. Pnömoni tanısı

- a) Klinik bulgular
- b) Laboratuvar bulgular (mikrobiyolojik yöntemler)
- c) Radyolojik tetkiklerle ve
- d) İnvaziv yöntemlerle konulur (7,9,46,48,66).

2.10.2.2.1.Mikrobiyolojik yöntemler:

- a) Kùltürler ve mikroskopik inceleme
- b) Antijen saptanması
- c) Seroloji
- d) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)'nu içerir.

a) Kùltürler ve mikroskopik inceleme: Nötropenik hastalarda balgam elde etmek oldukça zordur. Balgam çıkarabilen büyük çocuklarda direkt olarak %3'lük NaCl inhalasyonu sonrası balgam örneği alınabilir. Küçük çocukların etkin öksürememesi nedeniyle açlık mide suyu alınabilir. Entübe çocuklarda endotrakeal aspiratlar kùltür amacı ile kullanılabilir. Nitelikli bir balgam örneği denilebilmesi için mikroskopik incelemede 100'lük büyütmede her sahada 10'dan az epitel hücresi bulunmalıdır. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı alınması spesifik tanıya ulaşmada önemli yöntemlerden birisidir ancak immunosuprese hastalarda BAL sıvısının üst solunum yolu florası ile kontamine olabileceğinden yalancı pozitif Gr (+) mikroorganizma ve mantar üremeleri olabilir. Yapılan çalışmalarda immunosupresif hastalarda BAL sıvısı ile spesifik tanı koyabilme oranı %15-60 olarak bildirilmiştir. Bronkoalveoler lavaj sıvısı bronkoskopi ile radyolojik olarak tutulumun olduğu alandan, diffüz patolojisi olanlarda sağ akciğer orta lobundan veya sol akciğer lingular segmentten alınır. Ayrıca bronkoskopi sırasında korumalı fırça yöntemi ile de örnekler alınabilir. Entübe çocuklarda bronkoskopi yapmadan BAL sıvısı elde edilebilir. Alınan kùltürlerin anlamlı kabul edilebilmesi için kantitatif kùltürlerde eşik düzeyi olarak kabul edilen mililitredeki koloni sayıları değişiklik gösterir. Eşik düzey, endotrakeal aspirasyonlarda 10^6 koloni/ml, BAL örneklerinde 10^4 koloni/ml, korumalı fırça yöntemi ile alınan örneklerde 10^3 koloni/ml ve üzerindeki değerlerde pozitif olarak kabul edilmelidir. Akciğer enfeksiyonu düşünölen ve bağışıklık yetmezliği olan her hastadan kan kùltürü alınmalıdır. Enfeksiyon kaynağı olabilecek vücut sıvılarından ve mümkünse biyopsi materyallerinden kùltürler yapılmalıdır. Kan, balgam, BAL, endoskopik olarak elde edilen bronşial sekresyonlar, torasentez mayii'den alınan örneklerden kùltürler ve mikroskopik inceleme yapılır (1,9,67,72,73).

b)Antijen saptanması:

- Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), Parainfluenza, İnfluenza ve Adenovirüs gibi viral etkenler için nazofarengal aspiratta,
- Lejyonella için idrarda,
- Aspergillus için serumda,
- PCC (P. Jiroveci) için kanda ve balgamda
- Sitomegalovirüs (CMV) için kanda ve sekresyonlarda,
- Kriptokok için serum veya BAL sıvısında antijen saptanması yöntemleri uygulanabilir (64,73).

c)Seroloji:

- Epstein-Barr virüsü (EBV)
- CMV
- RSV
- Mycoplasma pnömonia
- Klamydia pnömonia gibi etkenleri göstermede seroloji kullanılabilir ve
- Aspergillusta Galaktomannan ölçümü kullanılır.

Akut dönemde IgM pozitifliği ya da konvelesan dönemde IgG titresinde en az 4 kat artma ya da negatifken pozitifleşme anlamlı kabul edilir (73-76). Aspergillus için Galaktomannan (GM) antijeninin ELİSA yöntemi ile tespiti yapılır. GM aspergillusun hücre duvarının polisakkarit komponentidir ve mantarın dokuya invazyonu sırasında sıvılara salınır. Bütün nötropenik ateşle yatan hastalarda haftada 2 gün ölçümü önerilmektedir. Kanda ölçüldüğünde 0,5 ng/ml'nin üzerindeki değerlerin aspergillus için sensitivitesinin % 64-75, spesifitesinin %89, BAL' da ise sensitivitesinin %50-100 olduğu bildirilmiştir. Piperasilin/tazobaktam ve amoksisilin/klavunate kullanan hastalarda yalancı pozitiflikler olabilir. GM pozitifliği klinik veya radyolojik bulgu ile birlikte Aspergillozis pnömonisi için preemtif tedavi başlama endikasyonu olarak kabul edilmektedir (73-76)

d) Polimeraz zincir reaksiyon (PCR):

- CMV
- Mycobacterium tüberkulozis
- Pnömosistis karinii

-Aspergillus ve

-Klamidya pnömonia'nın PCR ile saptanması mümkündür.

Çocuklukta görülen bağışıklık yetmezliklerinde sık görülen bir etken olan CMV normal kişilerde serolojik yöntemlerle kolaylıkla saptanabilirken, bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda serolojik testler güvenilir değildir. CMV pnömonisinin kesin tanısı için akciğer grafisinde diffüz veya interstisyel infiltrasyon olması, pulmoner sekresyonlarda CMV antijeninin veya PCR ile nükleik asitin gösterilmesi, akciğer dokusunda veya alveoler makrofajlarda hücre içi inklüzyon cisimciklerinin saptanması gereklidir (65,66).

Pnömonilerde etken ajanın saptanması her zaman mümkün olmayabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda pnömonilerde etken %5-45 oranında saptanmıştır (45). Kan kültürlerinde üreme %10'un altındadır. Balgam ve solunum yolu sekresyonlarından elde edilen ajanlar da bazı mikroorganizmalar örneğin candida için buralarda kolonizasyon olabileceğinden güvenilir değildir. BAL'da etkeni gösterebilme olasılığı %50 civarındadır (9,72,73).

2.10.2.2.2.Radyolojik yöntemler: Yapılan çalışmalarda kesin bir ilişki saptanmamış olsa da, bazı radyolojik bulgular bazı mikroorganizmaları düşündürmektedir. Konvansiyonel akciğer grafileri (bazen) ve akciğer tomografilerinde görülen bulgular,

- 1) Difüz, interstisyel infiltrasyon
- 2) Lober, lobüler infiltrasyon
- 3) Nodül, kavite, abse oluşumudur (40,47,48,66,74).

Nötropenik hastalarda radyolojik bulguların ortaya çıkmayabileceği unutulmamalıdır. Akciğer tomografisi, konvansiyel grafilere yansımamış olan bulguları daha erken göstermesi, lezyonun tipini ve yaygınlığını daha iyi tanımlaması nedeniyle sık tercih edilen bir radyolojik yöntemdir (47,49).

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi süren hastalarda, tanı sürecinde konvansiyonel göğüs radyografisinin pulmoner infiltrasyonunu tanıma olasılığı %10 iken, bilgisayarlı tomografinin %50'dir (48,73). BT görüntülerinde halo belirtisi, 1 cm'den büyük makronodül, konsolide alan içinde kaviter lezyon angioinvasiv pulmoner aspergillozun erken bulgusu olabilir (66).

İnvasive pulmoner aspergillozisli hastaların %96 sında ilk 3 günde halo görüntüsü ortaya çıkar. İlk 7 gününde klinik düzelme olsa bile radyolojik olarak lezyonda büyüme görülür. Nötropenin düzelmeye başladığı zaman da konsolide alan kaviteleşmeye başlar. 7-14. günlerde ortaya çıkan hava hilali görüntüsü aspergilloz tanısını kuvvetle düşündürür (9,48,49,52,55).

Halo işareti her ne kadar aspergilloz tanısını kuvvetle düşündürse de başta candida pnömonisi olmak üzere HSV, CMV, Tüberküloz, Wegener Granülomatozis, Psödomonas Aeroginosa pnömonisi ve akciğer hemorajilerinde de görülür (52,55).

Ayrıca aspergillozun airway invaziv yayılan tiplerinde de CT'de peribronşiyal konsolidasyon, centrilobüler mikronodüllerle tomurcuklu ağaç görünümü olur (47,49,51).

Bakteriyel pnömoninin radyolojik görünümü, sıklıkla bronkopnomoni ve pozitif hava bronkogramı lobar ve lobüler konsolidasyonu içerir (46,49). Bütün Gr (-) mikroorganizmalar özellikle Klebsiella pnömonisinde bir segmenter veya lobar konsolidasyon ve interlobar fissürlerin balonlaşmasına ve apse oluşumuna yol açan büyük inflamatuvar eksudalar görülür. Ayrıca Klebsiella pnömonisinde tabanı plevraya bakan üçgen şeklinde konsolidasyon ve kaviteli nodüller olabilir. Stafilokok pnömonilerinde de bilateral yamalı infiltrasyonlar apseleşme ve nekroz sonucu oluşan pnömosellerin görülmesi oldukça karakteristiktir (44-46).

Viral pnömonin erken evrede tipik görünümü buzlu cam opaklaşması ve bir diğeri komşu sekonder lobüllerden etkilenmiş ve etkilenmemiş olanların oluşturduğu mozaik paterndir. Yine interstisyel ve retikulonodüler infiltrasyonlar da viral pnömonileri akla getirir. İnterlobüler ve subplevral alanlar korunarak buralara yayılmayan perihiler buzlu cam görünümü PCP için oldukça tipik olmakla beraber aynı görüntü CMV pnömonisinde de mevcut olabilir, ancak farklı olarak burada perifer korunmamıştır (65,66,74-76).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) parankimal lezyonları (buzlu cam opasiteleri, nodül, kavite) tanımlamada daha duyarlı bir yöntemdir (66). HRCT pnömosistis karini pnömonisi (PCP) için değerli karakterizasyon sağlar ve diğer infeksiyöz süreçlerden PCP'yi ayırt etmede güvenilir bir metoddur. Buzlu cam opasiteleri ve subplevral boşluk dışında intralobüler septanın az tutulduğu (perihilar dağılımı) kombinasyon PCP için çok destekleyicidir (53,75,76).

EORTC ve BAMSG invaziv fungal infeksiyonlardaki radyolojik bulguların yorumlanması için tanımlanmış standartlardır ve nütropenik hastalarda akciğer enfeksiyonlarının tanımlanmasında kullanılır (67). Yeni gerçekleşen bu tipik CT modelleri (halo işareti, hava hilal işareti veya konsolidasyon alanı içinde kavite) fungal pnömoni için major bir klinik kriter olarak sınıflandırıldı. Ayrıca bu yeni infiltrasyon tipik fungal model olmadan da gözlemlendi. Bu fungal pnömoni için minör bir kriter olarak sınıflandırıldı (58).

Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda radyolojik bulgulara göre enfeksiyon etkenleri tablo 7’de verilmiştir (48).

Tablo 7. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda radyolojik bulgulara göre enfeksiyon etkenleri

Etken	Diffüz,interstisyel infiltrasyon	Lober, lobuler infiltrasyon	Nodül, kavite,abse oluşumu
Bakteri	L. pneumonia M. pneumonia C. pneumonia	S. pneumonia H. influenza S. aureus Gram negatif basiller M. tuberculosis Nokardia	S. aureus Gram negatif ajanlar M. tuberculosis Anaeroblar L. pneumophila Nokardia
Virüs	CMV, RSV, Varisella zoster virüsü (VZV), HSV, Adenovirüs	Adenovirus	
Mantar	Candida Aspergillus Cryptococcus neoformans Histoplasma capsulatum	Aspergillus C. neoformans Mucor	Aspergillus C. neoformans
Protozoal	P. carinii		P. carinii

2.10.2.2.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri:

a)Bronkoskopi: Direkt görüntü sağlanması, mikrobiyolojik ve sitolojik değerlendirme için örnek elde edilebilmesi, biyopsi alınabilmesi nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir.

Bağışıklık yetmezliği olan çocuklara şu durumlarda yapılır:

- 1) Uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen ateşin devam etmesi, pnömoninin ağırlaşması,
- 2) Atelektazi, lokalize hiperaerasyon gibi bronş tıkanmasını düşündüren radyolojik bulguların varlığı,
- 3) Aynı bölgede tekrarlayan pnömoniler.

Eğer hasta kardiyovasküler olarak stabil değil veya trombosit sayısı 20000/mm³'ün altında ise, protrombin zamanı %50'den daha fazla uzamış ise ve ağır solunum yetmezliği varlığında bronkoskopi önerilmez (79,80-82). Çok güvenilir olmasına rağmen transbronşial biyopsi(TBB)'li ve TBB'siz BAL ile bronkoskopinin tanısal verimliliği değişkendir (%0-%93). Çoklu serilerde varlığı yaklaşık %50'dir (79-84).

b)Biyopsiler: Transbronşiyal biyopsi, transtorasik biyopsi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve açık akciğer biyopsileri ile alınan örnekler mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için kullanılır. Transbronşiyal biyopsinin aletlerin boyutu nedeniyle özellikle küçük çocuklara uygulanması pratikte zordur (85). Transtorasik iğne biyopsisi hem yüzeysel hem de parankimin periferine yerleşen lezyonlar için en değerli tanı yöntemlerinden birisi olmakla birlikte çocuklarda teknik olarak uygulama problemleri ortaya çıkmaktadır (85). Açık akciğer biyopsisi ve VATS pulmoner patolojilerin tanısında altın standarttır. Bu yöntemler ile etkilenen bölgeden geniş bir çevre ile örnek alınabilir. Bu iki yöntem komplikasyon oranları yüksek ve uygulamaları zor olduğundan, uygun antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen ve diğer yöntemler ile tanı konulamayan hastalarda endikedir (86,87).

Perkütan CT, ince iğne aspirasyon sitolojisine rehberlik eder ve açık akciğer biyopsisi bu hastalarda daha çok veya daha az tehlikelidir (65,107-110). Bunların tanısal verimliliği bazı yazarlara göre düşük olup, başkaları tarafından %70-80 aralığında rapor edilmiştir (86-90).

2.10.2.3. Tedavi

İmmun yetmezlikli hastalarda pulmoner enfeksiyonlar hızla solunum yetmezliğine ilerler. Bu nedenle hızlı tanı koymak ve tedaviye başlamak çok önemlidir. Bu hastalarda dikkat edilmesi gereken durumlardan birisi de inflamatuvar yanıtın olmayabileceğidir. Akciğer enfeksiyonu pürülan balgam, akciğer dinleme ve radyolojik bulguları olmadan yalnızca ateş ile kliniğe yansiyabilir.

Pnömonilerde etken ajanın saptanması her zaman mümkün olmayabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda pnömonilerde etken %5-45 oranında saptanmıştır. Kan kültürlerinde üreme %10'un altındadır. Balgam ve solunum yolu sekresyonlarından elde edilen ajanlar da bazı mikroorganizmalar örneğin candida için buralarda kolonizasyon olabileceğinden güvenilir değildir. BAL'da etkeni gösterebilme olasılığı %50'nin altındadır.

Tanı için en güvenilir yöntem açık akciğer biyopsisidir. Ancak hipoksi, nötropeni ve koagülasyon bozukluğu gibi nedenlerle bu hasta grubuna invaziv girişimler genellikle yapılamamaktadır. Bu nedenle bu hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı daha çok klinik ve radyolojik bulgulara dayanmakta olup geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik olarak kullanılmalıdır.

Ampirik tedavi genellikle antipsödomonal β -Laktam (sefalosporin) veya karbopenem (meropenem-imipenem) grubu bir antibiyotik ve aminoglikozit kombinasyonundan oluşur. Hastanın ateşi kontrol altına alınamadığında veya gram (+) enfeksiyon düşünülüyorsa glikopeptid (teikoplanin veya vankomisin) tedaviye eklenir. Hastada 72-96 saat sonra düzelme var ise tedavi 14-21 güne tamamlanır. Hastanın klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmazsa antifungal tedaviye geçilir (48,91-94).

Aspergillus pnömonilerinde galaktomannan pozitifliği ve radyolojik bulgu olmasıyla preemtif varikonazol tedavisi başlanabilir. Candida veya diğer mantarlara bağlı akciğer enfeksiyonlarında ilk seçenek Amphoteresin-B olmalıdır. Candida enfeksiyonlarında Caspofungin de (ecinocandin) kullanılabilir (2,48,76,94-96).

Eğer diffüz/interstisyel bir infiltrasyon var ise etkenler P. carinii, leiyonella, mikoplazma, klamidy ve virüsler özellikle CMV olabilir. Bu nedenle ampirik tedavide Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMT) ve makrolid tedavisi başlanır. CMV için gansiklovir veya IVIG tedavisi de verilebilir (76).

Bu tedaviler ile dört gün sonraki değerlendirmelerinde düzelme göstermeyen hastalarda mümkünse BAL sıvısı veya doku tanısı ile tedaviye yön verilir veya bronkoskopi ve biyopsi gibi yöntemler kullanılır (40).

Etkene yönelik antimikrobiyal tedavi: Gösterilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığına göre tedavi düzenlenir. Bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotik tedavileri 14-21 gün süre ile, tedavi yanıtı uzun süren hastalarda gerekirse daha uzun süre uygulanır (40). Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonları en az dokuz ay süre ile tedavi edilmelidir. CMV enfeksiyonlarının tedavisi iki-altı hafta süreyle verilir (76). Bazı etkenlere yönelik antimikrobiyal ilaçlar tablo 8’de verilmiştir (76,91).

Tablo 8. Bazı etkenlere yönelik antimikrobiyal ilaç seçimi

Etken	İlaç
M. tuberculosis	İzoniazid + Rifampisin +Pirazinamid +Etambutol veya Streptomisin
Mycobacterium avium – İntracellulare	Klaritromisin veya Azitromisin + Ethambutol + Rifabutin veya Amikasin
CMV	Gansiklovir + Foskarnet + CMV immunglobulini
VZV	Asiklovir
RSV	İnhale Ribavirin
Aspergillus	Amfoterisin B, Vorikonazol, Kaspofungin
P.carinii	Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMT) veya Pentamidin + ağır hipoksi varsa steroid

Fungal pnömonide geleneksel olarak Amfoterisin B deoxalate, nötropenik hastalarda çok şiddetli fungal enfeksiyonlar için seçkin ilaç olmuştur. Ayrıca bu amfoterisin B’in konvansiyonel formülasyonu aşırı derecede toksiktir ve hastalarda çok sayıda ters etkiler ile ilişkilidir. FDA tarafından onay almış Amfoterisin B lipid kompleks, lipozomal Amfoterisin B ve amfoterisin B kolloidal dağılım, tüm aspergillozisli hastaların tedavisinde verilir. Konvansiyonel ajanlarla tedavisi başarısız olanlarda kaspofunginle birlikte echinocardin verilir.

İmmunitesi baskılanmış hastalarda gelişen akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ve dozları Tablo 9'da verilmiştir (76,95,96,97).

Tablo 9. İmmunitesi baskılanmış hastalarda pnömoni tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları

İlaç adı	Dozu
Meropenem	60 mg/kg/gün 3 dozda
İmipenem	60-100 mg/kg/gün 4 dozda
Amikasin	15 mg/kg/gün 1-2 dozda
Seftazidim	150 mg/kg/gün 3 dozda
Sefepim	150 mg/kg/gün 3 dozda
Vankomisin	40-60 mg/kg/gün 3-4 dozda
Teikoplanin	10 mg/kg 12 saat arayla 3 kez, sonrasında 10 mg/kg/gün tek dozda
TMP-SMT	20 mg/kg/gün 4 dozda
Klaritromisin	15 mg/kg/gün 2 dozda
Amfoterisin B	2,5-10 mg/kg/gün 1 dozda
Kaspofungin	1-2 mg/kg/gün 1 dozda
Vorikonazol	6 mg/kg 2 dozda
Flukonazol	10-12 mg/kg/gün 1-2 dozda
Asiklovir	1500 mg/m ² /gün 3 dozda
Gansiklovir	10 mg/kg/gün 2 dozda

Akut lösemili immunitesi baskılanmış bir çocukta pulmoner infiltrasyon ile karşılaşınca öncelikle enfeksiyöz nedenler başta olmak üzere birçok neden akla gelir. Bu hastaları değerlendirirken, mikrobiyolojik örneklerin alınmasını takiben acil ampirik antibiyotik tedavisine başlama endikasyonu vardır. Ampirik tedavi verirken hastanın yaşı, daha önce aldığı antimikrobiyal tedaviler, yakın zamanda hastaneye yatıp yatmamış olması dikkate alınır. Hastaların nötropeni durumu ve infiltrasyonun özelliği tedaviye yön veren en önemli faktörlerdir (76,91).

Nötropenik olmayan hastada pulmoner infiltrasyon varlığı: Akciğerlerdeki infiltrasyonun lokalize/yama tarzında veya diffüz/interstisyel olmasına göre pnömoni

etkenleri ve tedavileri değişkenlik gösterir. Lokalize/yama tarzında infiltrasyonu olan ve yakın zamanda hastaneye yatmamış olan bir çocukta daha çok toplum kaynaklı etkenler söz konusudur. Bu çocuklara yaklaşım toplum kaynaklı pnömoniler gibidir. Eğer hastaneye yattıktan sonra 48 saat içinde gelişmiş veya taburcu olduktan sonra 48 saat içinde başlamış pnömoni söz konusu ise yaklaşım normal çocuklardaki hastane kaynaklı pnömonilerde olduğu gibidir, hastane kaynaklı dirençli mikroorganizmalar göz önüne alınır (92). Eğer diffüz/interstisyel bir infiltrasyon var ise etkenler P. carinii, Lejyonella, Mikoplazma, Klamidya ve virüsler olabilir. Bu nedenle ampirik tedavide Trimetoprim-Sülfametoksazol(TMP-SMT) ve makrolid tedavisi başlanır. Bu tedavi ile dört gün sonraki değerlendirmelerinde düzelme göstermeyen hastalarda bronkoskopi ve biyopsi gibi yöntemler düşünülür (40).

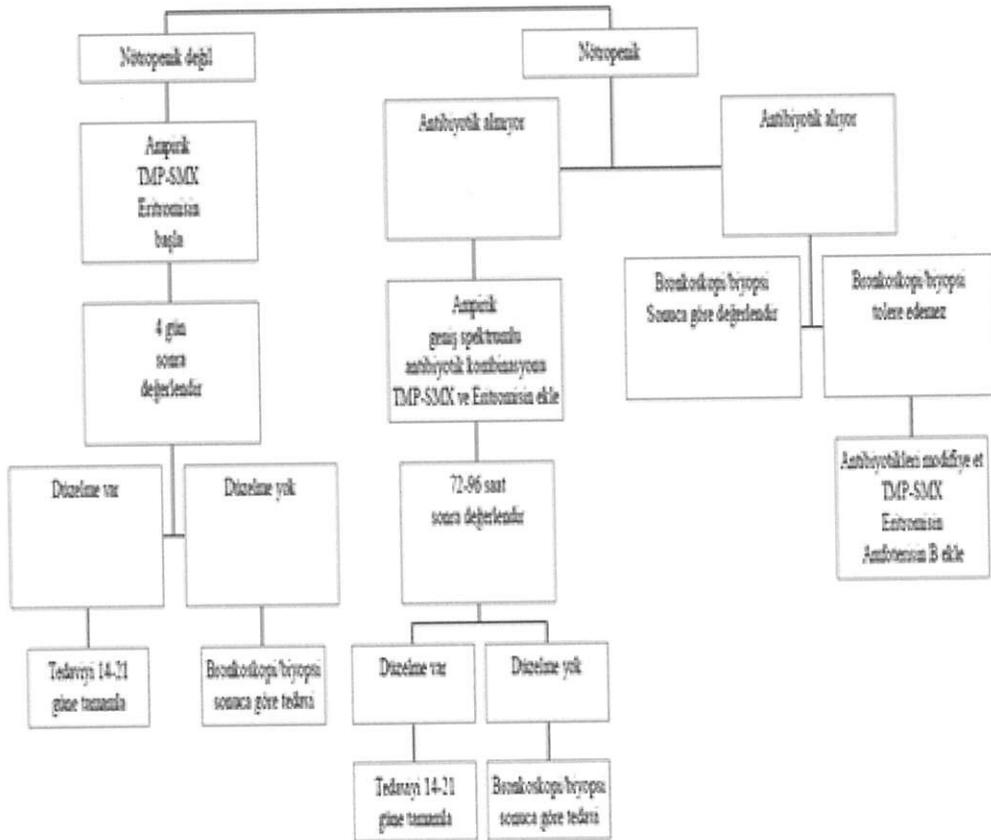
Nötropenik hastada pulmoner infiltrasyon varlığı: Nötropenik çocukta akciğer grafisinde yama tarzında veya fokal infiltrasyon var ise hastaya yaklaşımda tanısal değerlendirme sonrası geniş spektrumlu antipsödomonal beta laktam monoterapisi (karbapenemler, sefepim) veya antipsödomonal beta laktam ile aminoglikozit kombinasyonu başlanır. Eğer hastada gram pozitif enfeksiyon riski yüksek ise başlangıçtaki bu tedaviye glikopeptidler eklenebilir. Glikopeptidlerin başlangıçta tedaviye eklenmesini gerektiren durumlar:

- 1) Hastada kateter enfeksiyonu şüphesi var ise,
- 2) Hastada ağır mukozit varlığı,
- 3) Kültürlerde penisilin veya sefalosporinlere dirençli pnömokok veya metisiline dirençli S. aureus (MRSA) üremesi,
- 4) Hastada hipotansiyon veya şok bulgusu olması

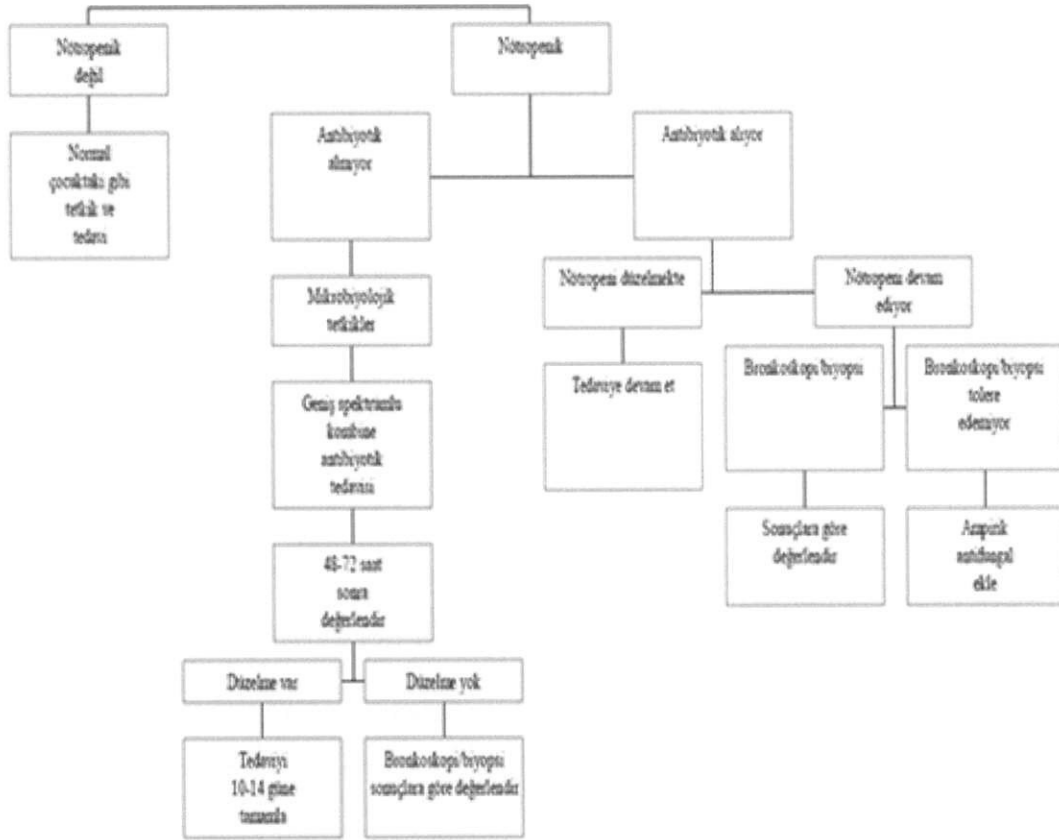
Hastanın 48-72 saat sonraki değerlendirmesinde hasta düzeliyor ise tedaviye devam edilir. Düzelmiyor ise daha ileri araştırma teknikleri kullanılır. Hastanın klinik durumu uygunsa bronkoskopi veya biyopsi ile örnekler alınır incelenir. Sonuçlara göre tedavi yönlendirilir. Hastanın klinik durumuna göre antifungal tedavi ve glikopeptidler sonuçlar henüz çıkmadan ampirik olarak eklenebilir. Hasta antibiyotik tedavisi altında iken yeni gelişen pulmoner infiltrasyon var ise hemen ileri incelemeler yapılmalı, hasta bunları tolere edemeyecek durumda ise ampirik olarak tedaviye antifungal eklenmelidir (76,91,93,94). Nötropenik çocukta akciğerlerde diffüz/interstisyel infiltrasyon varsa hastanın başlangıçtaki standart değerlendirmesindeki testler CMV olasılığı göz önüne

alınarak yapılmalıdır. Eğer hasta daha önce antibiyotik almıyor ise mikrobiyolojik tanı için örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antipsödomonal etkili antibiyotik tedavisi, TMP-SMT ve makrolid grubu antibiyotik ile beraber başlanır. Hasta 72-96 saat sonra değerlendirilir. Düzelme var ise tedavi 14-21 güne tamamlanır. Düzelme yok ise BAL sıvısı veya doku tanısı ile tedaviye yön verilir. Eğer diffüz/interstisyel infiltrasyon antibiyotik tedavisi altında gelişmiş ise mikrobiyolojik tanı için örnekler alındıktan sonra bronkoskopi veya biyopsi gibi ileri incelemeler yapılmaya çalışılır. Hasta bunları tolere edemeyecek durumda ise, Amfoterisin B, TMP-SMT ve makrolid grubu antibiyotik ampirik olarak tedaviye eklenir (10). Lokalize/yama şeklinde ve diffüz/interstisyel pulmoner infiltrasyonu olan lösemili çocuklara yaklaşım Tablo 10 ve Tablo 11’de şematize edilmiştir (40).

Tablo 10: Diffüz/interstisyel infiltrasyonlu hastaya yaklaşım



Tablo 11:Lokalize/yama şeklinde infiltrasyonlu hastaya yaklaşım



2.10.3.Noninfeksiyöz Hastalıklar:

Kesin noninfeksiyöz hastalıklar, hematolojik hastalarda değerlendirildi. GvHD, radyasyon ve ilaç toksisitesi, pulmoner konjesyon, kanama veya erken tümör yinelemesidir. Ateş, dispne veya laboratuvar bulguları (CRP, transaminazlar) bu hastalıkların bazısında ve infeksiyonların farklı formlarında karışıklığa neden olabilmektedir. GvHD durumunda noninfeksiyözlerin neden olduğu infiltrasyonlara teropatik yaklaşım immün sistemin baskılanmasına yardım eden infeksiyonla çelişir. Bu farklı tanı klinisyenler için çok yardımcıdır. HRCT bu hastalıkların karakterizasyonunu saptamaya yardım edebilir (7,9,10,98).

2.10.3.1. Akciğer lökostazı:

Lökosit sayısının çok yüksek olduğu lösemilerde, lösemik hücreler pulmoner mikrovasküler yatakta kümeleşme yaparak tıkanıklıklara ve alveolokapiller bloğa yol açarlar. Bu durum akciğer lökostazı olarak tanımlanır. Bazen yüksek beyaz küreli

hastaya kemoterapi başladıktan sonra ilk 48 saatte ateş, hipoksemi ile birlikte akciğerlerde bilateral yama tarzında infiltrasyonlar ve nodüler görünüm ortaya çıkar. Lökostazın gelişmesinde lökosit sayısının yüksekliği yanında lösemik blastlardan salgılanan adezyon molekülleri ve sitokinler, eşlik eden koagülasyon bozuklukları ve metabolik bozukluklar da rol oynar (98-100). Lökostazis, AML'li hastalarda veya daha az yaygınlıkta blast krizi ile KML'li hastalarda görülen bir komplikasyondur. Total beyaz küre sayısı tipik olarak baskın immatür formları ile 100000-500000/mm³ arasındadır (121). Lösemik myeloid hücrelerde lizis, difüz alveoler hasarla sonuçlanabilir (10,98-100).

Klinik bulguları spesifik değildir. Hastalarda solunum sıkıntısı, taşipne ve hipoksemi görülür. Ateş sıklıkla eşlik eder, lökositlerden salgılanan sitokinlere bağlı olup çoğu zaman enfeksiyonlarla ilişkisizdir ve kültürlerde üreme olmaz. Akciğer grafisinde lokalize veya difüz infiltrasyon görülebileceği gibi hiçbir bulgu saptanmayabilir. Yapılan bir çalışmada akciğer lökostazı nedeniyle solunum sıkıntısı gelişen olguların %50'sinde radyolojik anormallik saptanmıştır (10,102,103). Arteriyel kan gazı örneklerinde hipoksi görülebilir. Kan gazı analizi için alınan kan örnekleri hızla çalışılmaz ise hiperlökositoz hipoksinin olduğundan daha fazla görünmesine neden olur. Hastalarda koagülasyon bozuklukları veya dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) eşlik edebilir. Otomatik analiz yapan cihazlar lökosit fragmanlarını trombosit gibi algılayabilir ve trombositopeniye rağmen trombosit sayısı normal bulunabilir. Bu nedenle periferik yayma ile de trombositlerin değerlendirilmesi gerekir. Hiperlökositozu olan akut myeloid lösemili (AML) hastalarda akciğer lökostazına bağlı solunum sıkıntısı gelişmesi erken ölümle ilişkili bulunmuştur. Solunum sıkıntısı bulgularına nörolojik bulgular da eşlik ediyor ise mortalite oranı %90'a ulaşır (104-105). Akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda ise akciğer lökostazının prognozu daha iyidir. Ölümler hemen her zaman nörolojik tutulumun da olduğu hastalarda görülür (105).

Tedavide kemoterapi başlamadan önce intravenöz hidrasyon ve idrar alkalinizasyonu yapılmalı ve allopurinol başlanmalıdır. Sitoredüksiyon amacıyla hidroksiüre kullanılabilir. Lökoferez veya kan değişimi gerekebilir. Lökosit sayısı düştükten sonra kemoterapiye başlanabilir. Bu hastalarda viskoziteyi daha da artırmamak için eritrosit transfüzyonları çok zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır. Blast

ile endotel arası adheziv ilişkileri engellemek amacıyla adezyon molekülleri ve sitokinlere yönelik ilaçlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir (10,103,105).

2.10.3.2.Lösemik Hücre Yıkım Pnömoni:

Lösemik hücre yıkım pnömoni, şiddetli hipoksemi ile ilişkili bir durumdur ve difüz pulmoner infiltrasyonlar, genel olarak 200000 μL 'den daha büyük, yüksek lökosit sayılı hastalarda kemoterapi başlangıcından 48 saat sonra gelişir. Lösemik hücrelere kemoterapinin etkisi ile kombine yüksek blast sayısı, kapiller içine blastların agregasyonları ile oluşan infarktlar, hemoraji, interstisyel ödem ve sonraki difüz alveoler hasar ilişkilidir. Bu klinik ve radyolojik belirtiler ARDS'de vardır. Hastalarda akut dispne ile yaygın bilateral hava boşluğu konsolidasyonu mevcuttur. Ateş ve hemoptizi gerçekleşebilir (10,101-106).

2.10.3.3.Hiperlökositik Reaksiyon:

Hiperlökositik reaksiyon, küçük damarlara blast hücrelerin akümüasyonu ile mikrohemoraji ve alveoler ödem, ARDS ile ilişkili periferik blast sayısındaki hızlı artış (genel olarak 245000/ μL den daha büyük) tır. Radyolojik belirtiler bilateral alanlarda konsolidasyondan meydana gelir (107).

2.10.3.4. Pulmoner Tromboembolizm

Pulmoner tromboembolizm, pulmoner arterde eksojen emboli veya lokal trombüse bağlı obstrüksiyon oluşmasıdır. Tıkanan vasküler yapının distalinden kanlanan akciğer alanlarının perfüzyonu bozulur ve hastalarda solunum yetmezliği ortaya çıkar. Çocuklarda çok nadir olarak görülür. Her yıl yüzbinde 0.5-0.9 çocuk pulmoner tromboembolizm tanısı almaktadır (108). Ancak lösemili çocuklarda görülme oranı normal popülasyona oranla daha yüksektir, yaşam kalitesini ve sağkalımı etkileyen önemli bir komplikasyondur. Yapılan bir çalışmada lösemi tedavisi alan 452 çocuk içerisinde pulmoner tromboembolizm gelişme oranı % 2.9 olarak bulunmuştur (109). Lösemili çocuklarda riski arttıran faktörler arasında kullanılan santral venöz kateterler, hastalığa bağlı koagülasyon anormallikleri, başta L-asparaginaz ve steroidler olmak üzere ilaçlara bağlı koagülasyon bozuklukları, kemoterapötik ilaçların yaptığı endotelial hasar, hızlı tümör hücresi yıkımı, total parenteral nutrisyon uygulanması, kalıtsal trombofili, transfüze edilen trombositlerin mikroagregatlar oluşturması sayılabilir (110). Çocuklukta görülen lösemilerde yaş arttıkça ve özellikle adolesanlarda

pulmoner tromboembolizm riski artmaktadır. Bu durum 10 yaşın üzerinde lösemilerin yüksek riskli olarak kabul edilip daha yoğun kemoterapi rejimlerinin uygulanmasına bağlanmıştır (105). Spesifik semptom veya fizik muayene bulgusu yoktur. Ani gelişen ağır solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı ve taşipnesi ortaya çıkan lösemili çocuklarda mutlaka akla gelmelidir. Ateş yüksekliği görülebilir. Kan gazı analizlerinde hiperventilasyona bağlı hipokapni ve belirgin hipoksemi görülmesi beklenir (111). Akciğer grafisi bulguları sıklıkla normaldir. Bazen lokal parankimal infiltrasyonlar, ateletatik alan, tek taraflı plevral effüzyon, hipovaskülarite gösteren alan, hilusta piramit şekilli infiltrasyon görülebilir. Bu bulguların hiçbirisi duyarlı ve özgün değildir (112). Elektrokardiyografide spesifik olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleri saptanabilir. Tanıda en değerli yöntemler ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve manyetik rezonans (MR) anjiyografidir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin normal olması tanıyı ekarte ettirir (112). Yoğun kemoterapi alan lösemili çocuklarda geç tanı ve tedavi kötü prognoz ile ilişkili olduğu için şüphe varlığında sintigrafi yaptırmaktan çekinmemek gerekir (110). Pulmoner arteriyografi tanı için altın standarttır. Bununla birlikte invaziv, pahalı ve komplikasyonları yüksek olan bir tanı yöntemi olduğu için öncelikle BT veya MR anjiyografi tercih edilir (112).

Tedavide heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, warfarin ve/veya trombolitik ilaçlar kullanılabilir. Mekanik pulmoner trombektomi yapılabilir. Tüm bu tedavi yöntemleri, hastalığa bağlı olarak kanamaya eğilimi olan lösemili çocuklarda ciddi kanama riskini artırır (111).

2.10.3.5. Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi

Kemoterapötik ilaçlar, normal pulmoner immunolojik dengeyi bozmak, proteolitik enzimlerin etkisini artırmak, kollajen sentezini etkilemek, vücudun oksijen sistemleri üzerinde değişikliklere yol açmak gibi mekanizmalar ile akciğerler üzerinde toksik etkiler gösterebilir (113). Bu toksik etkiler akut dönemde pnömoni ve pulmoner ödem tablosuna, kronik dönemde restriktif akciğer hastalığı ve ilerleyici pulmoner fibrozise yol açabilir (37). Çocukluk çağı akut lösemilerinin tedavisinde sık kullanılan ve akciğerler üzerine toksik etkileri bilinen ilaçlar siklofosfamid ve metotreksattır. Kök hücre nakli yapılan hastalarda sıklıkla kullanılan busulfan da pulmoner fibrozise yol açabilmektedir. Siklofosfamid tedavisi sonrası pulmoner fibrozis hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilmektedir. İnsidansı yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir.

Mekanizması tam olarak açık değildir (37). Metotreksat doza bağımlı olmayan pulmoner toksisiteye neden olabilir (37). Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD8 supresör ve sitotoksik lenfositlerin artışı ile karakterize akut alveoler infiltrasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlıdır ve ilacın kesilmesiyle hızla ve tamamen düzelir (114).

2.10.3.6. Radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi

Radyasyonun normal doku ve organlar üzerine etkileri üç dönemde incelenir. Erken dönemde hızlı çoğalan deri ve mukoza hücreleri ile kemik iliği etkilenir. Orta dönem etkileri yavaş çoğalan hücreler üzerinde gözlenir. Radyasyon pnömonisi bu dönemde ortaya çıkabilen önemli komplikasyonlardan birisidir. Geç dönemde doku ve organlardaki makromoleküllerde yapısal bozukluklar ortaya çıkabilir. Pulmoner fibrozis veya torasik büyümenin kısıtlanmasına bağlı restriktif akciğer hastalıkları gözlenebilir (116). Radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi radyasyonun fraksiyone ve total dozundan, ışınlanan akciğer alanının büyüklüğünden, beraberinde verilen kemoterapötik ajanlardan etkilenir (37). Radyasyon pnömonisinin klinik bulguları spesifik değildir. Radyolojik incelemelerde ışınlanan alana sınırlı interstisyel infiltrasyon gözlenir. Tedavide steroidler kullanılır. Enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur, ekarte edilene dek antibiyotikler tedavide kullanılabilir (37). Pulmoner fibrozis ve restriktif akciğer hastalıkları solunum fonksiyonlarında bozukluklara yol açar. Akut lösemili çocuklarda radyoterapi santral sinir sistemi tutulumu profilaksi ve tedavisinde uygulanmaktadır. Dolayısıyla akciğerler direkt olarak radyasyona maruz kalmamaktadır. Radyoterapiye bağlı pulmoner komplikasyonlar total vücut ışınlanması yapılan kök hücre nakli uygulanan hastalarda gözlenebilir.

2.10.3.7. Graft versus host hastalığı (GVHD)

Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda vericinin T hücreleri alıcının histokompatibilite antijenlerine karşı farklılaşp çoğalarak alıcıda doku ve organ hasarına yol açabilir. Hastalık, akraba olmayan vericiden kök hücre nakli yapılanlarda ve 10 yaşın üzerinde daha sık gözlenir. Genellikle deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer etkilenir. Akciğerlerin etkilenmesi kronik dönemde gözlenir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bronşiyolitisi obliterans tablosu ile karşımıza çıkar (37).

2.10.3.8. Akut solunum zorluğu sendromu (ARDS) ve akut akciğer hasarlanması

ARDS akut ve hızla ilerleyen kardiyak nedenli olmayan pulmoner hastalık, bilateral diffüz pulmoner infiltrasyon ve hipoksi ile karakterize klinik durumdur. ARDS'nin sınırlı ve hafif şekline akut akciğer hasarı denir. ARDS'de PaO₂/FiO₂ ≤200 iken akut akciğer hasarında ≤300'dür. Pulmoner veya sistemik bir zedeleyici olaya karşı yanıt olarak hedef organı akciğerler olan agresif bir inflamatuvar olaylar zinciri başlar. Alveoler epitel ve endotel bariyerleri hasarlanır, proteinden zengin akciğer ödemi oluşur. Tip 2 pnömositlerde oluşan hasar sonucunda sürfaktan eksikliği ve fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Hem akciğer ödemi hem de sürfaktan fonksiyon bozukluğu sonucu alveollerde gaz alışverişi bozulur. Oksijen tedavisine yanıt vermeyen hipoksi ortaya çıkar (118).

ARDS çocuklarda nadirdir ve yıllık insidansı 5-15/100000 olarak bildirilmektedir (119). Akut lösemili çocuklarda lösemnin kendisi, pnömoni, sepsis, pulmoner emboli, kemoterapötik ilaçlar, hematopoitik büyüme faktörleri ve kan transfüzyonları ARDS'ye ilerleyen inflamatuvar kaskadı başlatabilir (118,120). Hastalarda ağır solunum sıkıntısı, siyanoz ve hiperventilasyon gözlenir. Fizik incelemede solunum seslerinde azalma ve raller duyulabilir. Kan gazı analizinde derin hipoksi bulunur. Hiper, normo veya hipokapni saptanabilir. Akciğer grafisinde bilateral diffüz pulmoner infiltrasyon gözlenir. Kardiyak kökenli akciğer ödeminden farklı olarak kardiyotorasik oran normaldir, plörezi gözlenmez.

Tedavide temel olan altta yatan nedenin tedavisidir. Mekanik ventilasyonun amacı minimal akciğer hasarlanmasına neden olarak yeterli gaz değişimini sağlayabilmektir. Nitrik oksit, sürfaktan, ekstrakorporeal membranöz oksijenizasyon kullanılabilir. Steroid kullanımı tartışmalıdır (118,119).

2.10.3.9. Pnömotoraks

Plevra boşluğunda hava toplanmasıdır. Akut lösemili çocuklarda birçok nedene bağlı olarak pnömotoraks gelişebilir. İnvaziv fungal pulmoner enfeksiyonlar sırasında gelişebilen bronko-plevral fistüller, plevral boşluğa miçetom rüptürü pnömotoraksa yol açar (121,122,123). Plevral effüzyonların boşaltılması sırasında torasenteze, fokal akciğer lezyonları için yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisine ve santral venöz kateter

yerleştirilmesine bağlı bir komplikasyon olarak pnömotoraks görülebilir (124,125). Hiperkalsemili hastalarda alveoler septal kalsifikasyon sonucu alveoler septa rüptürü ve pnömotoraks gelişimi bildirilmiştir. Kliniğın ağırlığı pnömotoraksın büyüklüğüne, kollabe olan akciğer alanının yaygınlığına göre değişir. Pnömotoraks olan tarafta akut göğüs ağrısı ve dispne gözlenir. Aynı tarafta solunum sesleri azalmış olarak bulunur. Ekspiryumdaki akciğer grafilerinde kollabe akciğer alanını sınırlayan hava içeren visseral plevra görülür. Küçük pnömotorakslar tedavi gerektirmeyebilir, birkaç günde rezorbe olur. Pnömotoraks büyük ise plevra boşluğuna girilerek hava boşaltılır.

2.10.3.10. Plörezi

Plevra boşluğunda normalden fazla sıvı toplanmasıdır. Akut lösemili çocuklarda hem eksuda hem de transuda niteliğinde plevral effüzyon görülebilir. Malign hücrelerin infiltrasyonu, pnömoniler, pulmoner emboli, ilaç reaksiyonları eksuda niteliğinde plevral sıvı toplanmasına yol açarken; konjestif kalp yetmezliği veya vena cava superior sendromu gelişen lösemili çocuklarda transuda niteliğinde plevral effüzyon oluşur. Hastalarda yan ağrısı ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Sıvı olan bölgede solunum sesleri azalmıştır. Plevral sıvı örneğinin makroskopik, mikroskopik, sitolojik ve biyoşimik tetkikleri ile plörezinin etiyolojisi belirlenmeye çalışılır. Akciğer grafisinde 200-300 cc sıvı toplanması bulgu verir. Tedavi temelde etiyolojiye yöneliktir. Sıvı solunum sıkıntısına neden olacak derecede fazla ise torasentezle boşaltılır. Malign hücrelerin oluşturduğu masif effüzyonlarda intraplevral kemoterapi ve kimyasal skleroz uygulanabilir (126).

2.10.3.11. Diffüz pulmoner hemoraji

Diffüz pulmoner hemoraji akciğerlerin mikrovasküler yapılarından alveoler boşluğa doğru olan yaygın kanama olarak tanımlanır. Lösemili hastalarda enfeksiyon kaynaklı olmayan pulmoner infiltratların en sık nedenidir (127). Yine bu hastalarda kanamaya bağlı ölümlerin %2-3'ü diffüz pulmoner hemorajiye bağlıdır (128). Lösemili hastalarda diffüz pulmoner hemorajiye yatkınlığa yol açan faktörler arasında trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları, kanama diyatezi, fırsatçı invaziv fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar, pulmoner emboli sayılabilir (129,130,131). Kök hücre nakli yapılan hastalarda nötrofil aracılıklı akciğer hasarı pulmoner hemorajiye yol açabilir (132). Klinik bulguları spesifik değildir. Genellikle hipoksi, dispne, hemoptizi, bilateral hızla

ilerleyen diffüz alveoler konsolidasyon ve hemoglobin değerinde düşme ile karşımıza çıkar. Kanama odağının distalde olduğu olgularda hemoptizi görülmeyebilir. Hemoptizi yok ise tanı akla gelmeyebilir. Bazen lokalize veya interstisyel bir infiltrasyonla karşımıza çıkabilir veya eşlik eden enfeksiyonlar radyolojik bulguları değiştirebilir. Bu nedenlerle hastaların çoğu postmortem tanı alır (129,133,134). Bronkoskopi ile BAL sıvısı alınması en önemli ve yararlı tanı yöntemidir. Bronkoskopi yardımıyla aktif kanama odağı belirlenebilir. Aktif kanama odağı görülemese bile BAL sıvısında hemosiderin yüklü makrofaj görülmesi aktif kanamaya işaret eder. Bronkoskopi yapılamayan hastalarda gastrik aspiratta hemosiderin yüklü makrofaj aranabilir. Tedavide öncelikle hastanın hemodinamik dengesinin korunması ve kanamanın durdurulması amaçlanır. Altta yatan kanama diyatezi, trombositopeni veya invaziv pulmoner enfeksiyonlar tedavi edilmelidir. Kanama kontrol edilemez ise cerrahi girişimler gerekebilir (135).

2.10.3.12. Pulmoner Konjesyon:

Dispne ve infiltrasyon pulmoner konjesyondan acı çeken hastalarda sıktır. Santral venöz kateter (CVC)'e bağlı kemoterapi sırasında renal koruma için yoğun hidrasyon, sık geçici renal bozulma, hipoproteinozis veya pulmoner konjesyon genç hastalarda da görülür. Çok sık rahatsızlıklardan biri hastaların yoğun olarak tedavi edilmesidir. CXR'de pulmoner konjesyon infiltrasyon ile kombine edilmiş olmalıdır. CT lenfatik damarlarda kalınlaşmayı gösterir, bu bilinen Kerley çizgisine benzer.

2.10.3.13. Lösemik İnfiltrasyon:

Lösemik pulmoner infiltrasyon daha az yaygın klinik bulgudur. Özellikle perilenfatik pulmoner interstisyum tutulur (136). Bu CT'de bronkovascüler demetler ve interlobüler septada kalınlaşmayı göstermiş olabilir. Bunun yanında nonlobüler ve nonsegmental buzlu cam opaklaşması görünmüş olabilir. Bu paterni düzenleme pulmoner konjesyonu taklit edebilir.

2.11. Diğer pulmoner komplikasyonlar

Akut lösemili çocuklarda hışıltı atakları gözlenebilir. Bu durum genellikle geçirilen pulmoner enfeksiyonlara bağlı bronşiyal hiperreaktiviteye, ilaçlara bağlı oluşan bronkospazm tablosuna veya mediastinal kitlelerin bronşlara basısına bağlıdır (139,140,141). Löseminin bronşiyal hiperreaktiviteyi veya astımı tetiklediğine ilişkin

kanıt yoktur. Lenfomatoid granulomatozis çocukluk çağında nadir görülen, primer olarak akciğerleri etkilemekle birlikte birçok organı tutabilen bir hastalıktır ve lösemi tedavisini izleyen dönemlerde ortaya çıkabilir (142,143).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Haziran 2004 – 1 Temmuz 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır.

3.1. Çalışma grubu ve özellikleri

Çocuk Hematoloji arşivi değerlendirilerek 1 Haziran 2004 – 1 Temmuz 2010 arasında Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi tanısı alarak takip ve tedavi edilen ve takip sürecinde pulmoner komplikasyon gelişen çocuklar çalışmaya alındı.

Bu hastalarda:

- 1) Yaş
 - 2) Cinsiyet
 - 3) İlk başvuru tarihi
 - 4) Tanı anındaki yaş
 - 5) Lösemi tipi (morfolojik, immünojenetik, sitogenetik ve sitokimyasal yöntemler ile saptanmış)
 - 6) Uygulanan kemoterapi protokolü
 - 7) Tedavi başlangıç tarihi ve hastanın takip süresi
 - 8) Halen tedavinin ve hastalığın hangi aşamasında olduğu (indüksiyon, konsolidasyon, güçlendirme, idame, remisyon, relaps, tedavisi bitmiş)
 - 9) Radyoterapi aldı mı?
 - 10) Kök hücre nakli yapıldı mı?
- incelendi.

Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda yukarıdaki demografik bilgilere ek olarak aşağıdaki veriler incelendi.

- a) Pulmoner komplikasyonun tipi
- b) Enfeksiyon kökenli olup olmadığı
- c) Enfeksiyon kökenli pulmoner komplikasyonlarda saptanabilmiş ise neden olan ajan
- d) Pulmoner komplikasyon anındaki yakınma
- e) Fizik muayene bulguları
- f) Laboratuvar bulguları (TKS, ABK, CRP, KCFT, BFT)
- g) Pulmoner komplikasyona eşlik eden diğer organ ve sistemlere ait patolojik bulgu var mı? (GÜS, GİS, SSS, kardiovasküler)

h) Pulmoner komplikasyonun tanısı için kullanılan mikroskopik ve mikrobiyolojik tanı yöntemleri:

- Mikroskopik bakı (balgam, nazofarengeal sürüntü, BAL sıvısı, torasentez mayii, alınabildi ise biyopsi materyali)

- Kültürler (kan, idrar, boğaz, balgam, torasentez mayii, trakeabronşiyal sekresyonlar)

- Antijen saptanması ve PCR

- İnvaziv girişimler

i) Pulmoner komplikasyon tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri: (PAAC, Toraks CT, HRCT, Toraks USG)

i) Komplikasyonun lösemnin hangi aşamasında olduğu (tedavi başlanmamış, remisyon, relaps, tedavisi bitmiş)

j) Komplikasyonun tedavinin hangi aşamasında geliştiği (indüksiyon, konsolidasyon, idame, relaps tedavisi)

k) Pulmoner komplikasyonun tedavisinde radyolojik tanı yöntemleri

l) Başlanan antimikrobiyal tedavi

m) Antimikrobiyal ajanda değişiklik veya ekleme yapıldı mı?

n) Komplikasyon anında hipoksemi varmı, nazal O2 ve mekanik ventilasyon desteği oldu mu?

o) Pulmoner komplikasyonun tedavi süresi ve bu komplikasyon nedeniyle lösemi tedavisindeki gecikme süresi

p) Hematolojik bulguların (anemi, nötropeni, trombositopeni) ve varsa diğer organ ve sistemlerdeki patolojik bulguların pulmoner komplikasyonun gelişmesi ve prognozu üzerine etkisi

r) Pulmoner komplikasyonun prognozu (morbidite ve mortalitesi)

3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1 Haziran 2004□ten önce ALL ve AML tanısı alan, tedavilerinin bir bölümünü başka hastanelerde alan ve bu dönemde pulmoner komplikasyon gelişip gelişmediğine, gelişmiş ise bu pulmoner komplikasyonun özelliklerine ait ayrıntılı epikriz bulunmayan hastalar, tedavi programı yarım kalan ve poliklinik kontrollerine gelmeyen hastalar, dosya bilgileri eksik olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Çalışma grubunun değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalarda yukarıda verilen özelliklerin yanı sıra:

a) Hastalarda ateş, öksürük, taşipne, solunum sıkıntısı, hipoksemi, akciğer oskültasyonunda ral duyulması bulgularından az birisinin varlığı ve bunlar ile birlikte akciğer grafisinde infiltrasyonu olan ve bu bulguların başka bir nedeninin bulunmaması durumu enfeksiyon kökenli pnömoni olarak kabul edildi (2).

b) Radyolojik olarak plevra veya fissürle sınırlanan kenarı keskin konsolidasyon (lober konsolidasyon) görülen hastalar lobar pnömoni olarak değerlendirildi. Bunların dışındaki düzensiz konturlu opasite şeklinde veya yama benzeri infiltrasyonları (konsolide alan veya alanlar) olan hastalar bronkopnömoni olarak değerlendirildi (39).

c) Akut ve hızla ilerleyen kardiyolojik nedene dayanmayan pulmoner hastalık, bilateral diffüz pulmoner infiltrasyon ve oksijen tedavisine yanıt vermeyen hipoksisi olan hastalar ARDS olarak kabul edildi (118).

d) Lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$ olan, taşipne, hipoksi ve pulmoner infiltrasyon bulguları saptanan hastalar kanıtlanmış bir pulmoner enfeksiyonun yokluğunda akciğer lökostazı olarak kabul edildi (99).

Lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$ olan hastada kanıtlanmış bir pulmoner enfeksiyon veya başka bir neden yokluğunda kemoterapi başladıktan sonra 48 saat içinde gelişen taşipne, hipoksi ve pulmoner infiltrasyon bulguları saptanan hastalar da akciğerlerde hücre yıkım pnömopatisi olarak kabul edildi (99).

e) Siklofosfamid, ARA-C, fludarabin, gemtuzumab ve ozagamicin alan hastada başka bir nedenle açıklanamayan pulmoner fibrozis ve infiltrasyonlar gelişmesi ve metotreksat tedavisi sonrası başka bir nedenle açıklanamayan akut alveoler infiltrasyon gelişmesi kemoterapinin pulmoner toksisitesi olarak kabul edildi (37,113,114).

f) Pnömotoraks ve plörezi tanıları radyolojik olarak kanıtlanan olgulara konuldu.

g) MNS $<1500/\text{mm}^3$ hafif, $1500-1000/\text{mm}^3$ orta ve $<500/\text{mm}^3$ olması ağır nötropeni, hemoglobin değerinin <8 g/dl olması anlamlı derecede anemi, trombosit sayısının $<20000/\text{mm}^3$ olması anlamlı derecede trombositopeni olarak tanımlandı (37).

h) Hastaların tedavisinde kullanılan protokolleri ekte verilmiştir.

3.4. İstatistik yöntem

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, toplanan veriler "SPSS 15.0 for Windows" programına yüklendi ve istatistiksel analizler bu program ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart sapma (\pm SD) değerleri belirlendi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare (X^2) testi; gruplara ait ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız student-t testi; ikiden fazla grup karşılaştırılacaksa One-Way ANOVA ya da Kruskal Wallis H testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen p değeri, $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Haziran 2004 – 1 Temmuz 2009 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda tanı alan toplam 116 akut lösemili hastanın dosyaları geriye yönelik olarak incelendi. Bu hastaların 91'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), 21'i akut myeloblastik lösemi (AML) ve 4'ü karışık (bifenotipik) lösemi tanısı almıştı. Çalışmaya alınan 116 akut lösemili hastanın tanı anındaki yaşlarının ortancası 68 ay (6 ay-201 ay) idi. Hastaların 60'ı kız, 56'sı erkekti. ALL'li hastaların 6'sı T hücreli ALL, 85'i B prekürsör ALL tanısı almıştı. Hastaların takip süreleri 3 ay ile 6.5 yıl (ortanca değeri 2 yıl,7 ay) arasında değişiyordu. Toplam 91 ALL'li hastanın 55 (%60.4)'i ALL BFM 2000, 36 (%39.6)'sı St. Jude Total XIII protokolü almıştı. AML'li 21 hastanın 13 (61.9)'ü AML-BFM 1993-98, AML-M3 olan 8 (%38.1) hasta da AİDA kemoterapi protokolü almıştı. Dört karışık (bifenotipik) lösemninin 3'üne ALL ve AML indüksiyon tedavisinden sonra ALL tedavi protokolüne devam edilmiş, birisi de T ve B karışık ALL olduğundan ALL BFM high risk protokolüne göre tedavi almıştı.

Toplam 116 hastanın 16 tanesi relaps olmuş, bunlardan 10'u ALL, 5'i AML ve birisi karışık lösemi idi. Relaps olan hastalardan 3 ALL'de 2. remisyona sağlanmıştı, diğerlerinin hiçbiri tekrar remisyona girmeyerek ex olmuşlardı. 7'si AML olmak üzere toplam 18 hasta ex olmuştu. Bunlardan 2'si AML, 3'ü ALL olmak üzere 5 tanesi remisyonda iken kaybedilmişti. Remisyonda olan hastaların 67 (%57.8)'sinin tedavisi bitmiş, 26 (%22.4)'sı halen idame tedavisi almakta idi. Hastaların 2'sine KİT uygulanmıştı, bunların birisi Ph(+) olmak üzere ikisi de ALL hastasıydı. Akut lösemili hastaların demografik bulguları tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Akut lösemili hastaların demografik bulguları

Hasta sayısı	116
Cinsiyet (kız/erkek)	60/56
Lösemi tanı aldığı yaş (ay) (median/aralık)	68 (6 -201)
Lösemi tipi:	
1-ALL	91 (78.4)
a) T hücreli ALL	6 (5.1)
b) B prekürsör ALL	85 (73.3)
2-AML	21 (18.1)
3-Karışık (bifenotipik) lösemi	4 (3.5)
a)T ve B lenfoid	1 (0.9)
b)B lenfoid ve AML	2 (1.7)
c)T lenfoid ve AML	1 (0.9)
Takip süresi (median/aralık)	2 yıl 7 ay (3 ay-6.5 yıl)
Hastaların aldığı tedavi:	
- ALL-BFM	55 (47.4)
- St. Jude	36 (31)
- AML-BFM	13 (11.2)
- AİDA (AML-M3)	8 (6.9)
- *Karışık lösemi ALL-BFM	4 (3.5)
Prognoz:	
-Remisyonunda	98 (84.5)
a) Tedavisi bitmiş	67 (57.8)
**b) Tedavisi devam ediyor	26 (22.4)
c) Ex	5 (4.3)
-Relaps	16 (13.8)
a) Remisyon sağlanmış	3 (2.6)
b) Remisyon sağlanmamış (ex oldu)	13 (11.2)
KİT yapılan	2 (1.7)
RT alan	57 (49.1)
Toplam ex olan	18 (15.5)
Ex olma nedenleri:	
a) Pulmoner komplikasyondan ex	7 (6)
b) Diğer nedenlerden ex	11 (9.5)

*Karışık (bifenotipik) lösemilerin 3'ü ALL ve AML indüksiyon protokolünden sonra ALL tedavi protokolüne devam edilmiş, birisine ise T ve B karışık ALL olduğundan ALL BFM high risk protokolüne göre tedavi almıştı.

**idame tedavisinin en az 1 yılını almış hastalar

4.1.Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların demografik bulguları:

Toplam 46 hastada 68 adet pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı. Pulmoner komplikasyon görülen hastaların oranı $46/116=39.7\%$ idi. Hasta sayısına göre toplam pulmoner komplikasyon görülme sıklığı $68/116=58.6\%$ idi. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 24'ü kız, 22'si erkekti. Tanı alma yaşları ortanca değeri 58 ay (6-194 ay) idi. Pulmoner komplikasyon 46 hastada (36'si ALL, 8'i AML ve 2'si karışık lösemi) gelişti. Hastaların 30 (23'ü ALL, 5'i AML, 2'si karışık lösemi)'unda yalnızca bir kez pulmoner komplikasyon gelişirken, 12 (10'u ALL ve 2'si AML)'sinde iki, 2 (1 ALL ve 1 AML)'sinde üç kez ve 2 (2'si ALL)'sinde dört kez pulmoner komplikasyon geliştiği gözlemlendi. Böylece 36 ALL'li hastada 54, 8 AML'li hastada 12, 2 karışık lösemide 2 pulmoner komplikasyon gelişmişti.

ALL'li hastalarda pulmoner komplikasyon gelişen hasta oranı 38.5% , toplam pulmoner komplikasyon görülme sıklığı $54/91=59.3\%$ idi. AML'de pulmoner komplikasyon gelişen hasta oranı 38.1% , toplam pulmoner komplikasyon görülme oranı $12/21=57.1\%$ idi. Karışık (bifenotipik) lösemide pulmoner komplikasyon gelişen hasta ve toplam pulmoner komplikasyon görülme oranı her ikisi de 50% olarak bulundu.

Pulmoner komplikasyon gelişen 46 hastanın 26 (56.5%)'sı ALL-BFM, 12 (26.1%)'si St.Jude ve 8 (17.4%)'i AML-BFM 1993-1998 tedavisi almıştı. Ancak bu hastaların 7 tanesi sonradan relaps olmuşlardı ve relaps olan 3 AML'nin birisi IDA-FLAG, diğer ikisinde MYLOTARK ARA-C, 2 tane ALL'de de ALL-REZ-2000 tedavisi alırken pulmoner komplikasyon gelişti ve o sırada eks oldular. Bir ALL ve bir AML'li hasta da remisyonda iken pnömoni ve sepsis bulguları ile kaybedilmişti. Böylece toplam 7 hasta akciğer komplikasyon bulguları ile kaybedilmişti. AIDA protokol alan hastaların hiçbirisinde pulmoner komplikasyon gelişmedi. Pulmoner komplikasyon görülme sıklığı açısından AML, ALL ve karışık lösemiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Pulmoner komplikasyon gelişen 46 hastaya ait demografik özellikleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların demografik bulguları

Toplam hasta sayısı	n:116	
Pulmoner komplikasyon görülen hasta sayısı	46 (%39.7)	
Toplam pulmoner komplikasyon sayısı ve oranı	68 (%58.6)	
Cinsiyet (kız/erkek)	24/22	
Yaş (ay) (median/aralık)	58 (6-194)	
Lösemi tipi	n (%)	p
Toplam ALL'li hasta sayısı	91 (78.4)	0.80
- Pulmoner komplikasyon görülen ALL'li hasta sayısı ve (oranı)	36 (39.6)	
-ALL'de görülen pulmoner komplikasyon sayısı	54 (59.3)	
-T cell ALL hasta sayısı	6 (6.6)	
Görülen pulmoner komplikasyon sayısı	6 (6.6)	
-B cell ALL hasta sayısı	85 (93.4)	
Görülen pulmoner komplikasyon sayısı	48 (52.7)	
Toplam AML'li hasta sayısı	21 (18.1)	
- Pulmoner komplikasyon görülen AML'li hasta sayısı	8 (38.1)	
-Görülen pulmoner komplikasyon sayısı	12 (57.1)	
Toplam karışık (bifenotipik) lösemili hasta sayısı	4 (3.5)	
- Pulmoner komplikasyon görülen Karışık lösemili hasta sayısı ve (oranı)	2 (50)	
-Görülen pulmoner komplikasyon sayısı	2 (50)	
Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada aldıkları tedavi	n:46 (%)	
<u>Aldıkları tedavi</u>	<u>n:46 (%)</u>	
- ALL BFM 2000	26 (56.5)	
- St. Jude total XIII	12 (26.1)	
- AML BFM 1993-1998	8 (17.4)	
- AİDA	0 (0)	
-*Diğer	5	
**FLAG-İDA	1	
***MYLOTARK ARA-C	2	
****ALL_REZ	2	

n (%)= hasta sayısı (yüzde)

*Relaps olan hastaların pulmoner komplikasyon geliştiği sırada aldıkları tedavi protokolleri. Bu hastalarda relaps olmadan önce ilk tedavi (ALL BFM 2000 veya St. Jude total XIII veya AML BFM 1993-1998) sırasında da pulmoner komplikasyon gelişmişti.

**Bir AML relaps olduktan sonra başlanan FLAG-İDA tedavisini alırken enfeksiyon kökenli pulmoner komplikasyon gelişti. Klinik ve radyolojik olarak muhtemel invaziv fungal enfeksiyon düşündürülen bulguları vardı .

***Diğer 2 AML'de FLAG-IDA ile remisyona sağlanamadığından daha sonra MYLOTARK ARA-C almışlardı. Bu hastalar bu tedavi sırasında mediastende lenf nodları, akciğerlerinde alveolar buzlu cam dansiteleri, nodüller, konsolidasyon ve plörezi varlığında hipoksi ve solunum yetmezliği ile kaybedildiler. Bu hastalarda her ne kadar ateş, öksürük, CRP yüksekliği ve radyolojik bulguları infeksiyöz kökenli pulmoner komplikasyonu kuvvetle düşündürmekle beraber akciğer biyopsileri olmadığından lösemik tutulum ve/veya ilaç toksisitesini de ekarte edemiyoruz.

****Relaps olan 2 ALL de REZ protokolü alırken ex olmuşlardı. Bu hastalardan akciğerinde hava bronkogramları içeren konsolide alanları olan birisinin kan kültüründe klebsiella üremişti. Hipoksemi, ateş, akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar ile kaybedilen 2. hastanın da galaktomannan antijeni 5.53 ng/mL olduğundan bu hastanın da invaziv pulmoner aspergillozis olduğunu düşünüyoruz, ancak daha önce geçirdiği PCP reaktivasyonu da ekarte edilemedi.

4.2. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut löseminin) durumu:

Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada 56 (%82.4) hasta remisyonda, 12 (%17.6) hasta remisyonda değildi. Remisyonda olan 56 hastadan 3'ünün tedavisi bitmiş, bunlardan birine KİT yapılmış ve 53 hastanın ise tedavisi devam etmekteydi. Remisyonda olmayan hastaların 6 (%50)'sında tedaviye başlamadan, birisinde indüksiyon tedavisine başlar başlamaz pulmoner komplikasyon gelişmişti. Diğer 5 (%41.7)'i ise relaps sonrası remisyona girmeyen hastalardı. Remisyonda olan hastalar ile remisyonda olmayan hastalar arasında pulmoner komplikasyonların dağılımı karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (%82.4,%17.6, p<0.05). Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut löseminin) durumu tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut lösemnin) durumu

	Toplam pulmoner komp. sayısı:68	p
-Remisyonda	56/68 (%82.4)	0.00
*-Tedavisi bitmiş	3	
-Tedavisi devam ediyor	53	
-Remisyonda olmayan	12/68 (%17.6)	
**-Tedavi başlamadan	6	
***-İndüksiyon tedavisinin başlangıcında (ancak remisyonda değil)	1	
- Relaps sonrası remisyona girmemiş	5	

*Bir hastaya KİT yapılmış

**Timik hiperplazi ve mediasten genişliği ile gelen T hücreli ALL'li olgular

***AML: Tedavi başladıktan sonra 48 saat içinde hipoksi, plörezi ve akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar oluştuğundan hücre yıkım pnömopatisi düşünülen hasta

4.3.Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut lösemnin) tedavi aşamaları:

Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada, hastaların 6 (%8.8)'sında tedavi başlanmamıştı. 7 hasta (%10.3) indüksiyon, 37 hasta (%54.4) konsolidasyon ve güçlendirme, 9 hasta (%13.2) idame ve 5 hasta da (%7) relaps aşamasında idi. Pulmoner komplikasyonların biri (%1.5) KİT sonrası ve 3 (%4.4) tanesi ise tedavi bittikten sonra gelişmişti. Akut lösemili hastalarında indüksiyon, konsolidasyon&güçlendirme ve idame tedavilerinde pulmoner komplikasyon görülme sıklığı karşılaştırıldığında konsolidasyon&güçlendirme tedavisi sırasında pulmoner komplikasyon görülme sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut lösemnin) tedavi aşamaları tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalığın (akut löseminin) tedavi aşamaları

	n:68 (%)	p
Tedavi başlanmamış	6 (8.8)	0.00
-*indüksiyon	7 (10.3)	
-*konsolidasyon ve güçlendirme	37 (54.4)	
-*idame	9 (13.2)	
Tedavi bitmiş	3 (4.4)	
KİT sonrası	1 (1.5)	
Relaps	5 (7.4)	

n:pulmoner komplikasyon sayısı

*Konsolidasyon&güçlendirme tedavisi sırasında pulmoner komplikasyon görülme sıklığı idame ve indüksiyon evrelerinden anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

4.4.İnfeksiyöz kökenli olan ve infeksiyöz kökenli olmayan pulmoner komplikasyonlar:

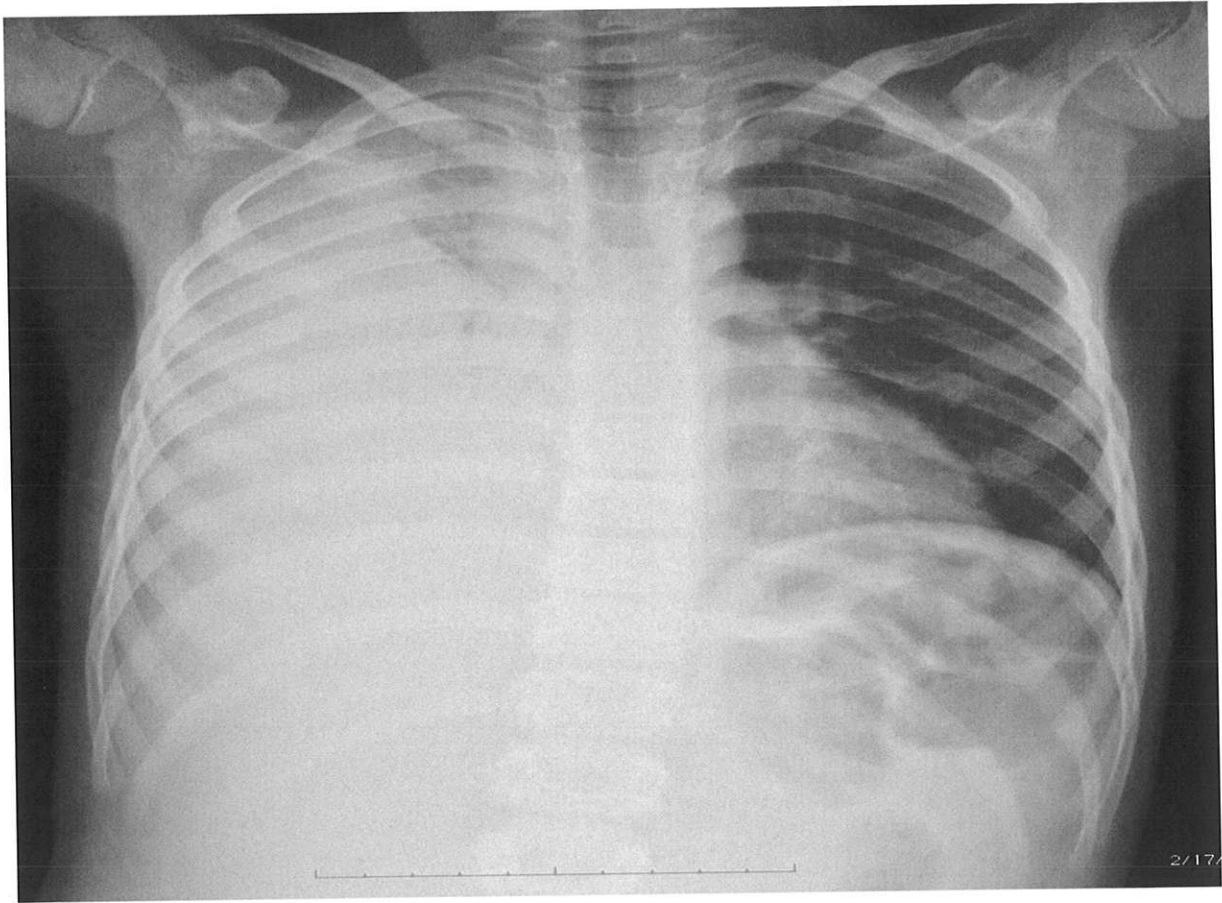
İnfeksiyon kökenli olmayan pulmoner komplikasyonlar içinde en sık görüleni timik hiperplazi ve mediastinal genişlemeydi. Bu bulgu, çalışma grubuna giren 6 T hücreli ALL'nin hepsinde tedavi başlamadan önce mevcuttu. Bu hastaların birinin toraks CT'sinde ileri derecede hiperplazik olan timus brachiosefalik arteri tamamen sarmış kalbi ve ana vasküler yapıları sola itmiş sağ plevral aralıkta toplanan sıvı sağ akciğerin kollabe olmasına neden olmuştu. Bu grupta görülen bir diğer infeksiyöz kökenli olmayan komplikasyonda BK>100000/ μ L olan bir AML'li hastada görülen pulmoner hücre yıkım (lizis) pnömopatisi idi. Biyopsi ile bu tanı kesin doğrulanmamış olmakla birlikte tedavi başlamadan önce akciğer grafisi tamamen normal olan ve hiçbir semptomu olmayan hastada tedavi başladıktan sonra BK'nin düşmeye başladığı ilk 48 saat içinde ağır hipoksi, solunum sıkıntısı ve akciğer grafisinde plörezi ve bilateral yama tarzında infiltrasyonların ortaya çıkması ve bu bulguların alkali-hidrasyon ve azaltılmış dozlarda verilen kemoterapi ve heparin tedavisi ile düzelmesi kuvvetle pulmoner hücre yıkım (lizis) pnömopatisi tanısını düşündürmektedir. Ancak bu hastada biyopsi tanısı perfüzyon sintigrafisi olmadığından sıklıkla pulmoner hücre yıkım (lizis) pnömopatisi ile birlikte olabilen pulmoner trombüs varlığını da ekarte edemiyoruz. Bir hastada da KİT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon, restriktif akciğer hastalığı idi. Bu hastada KİT'e hazırlık aşamasında TVI yapıldıktan 9 ay sonra interstiyel pnömöni gelişmiş, yapılan solunum fonksiyon testleri restriktif akciğer hastalığı ile uyumlu bulunmuştu.

Ateş, öksürük, takipne, solunum sıkıntısı, hipoksemi, akciğer oskültasyonunda ral duyulması gibi bulgulardan en az birisinin varlığı ile birlikte akciğer grafisi veya CT'de infiltrasyonu olan ve bu bulguları başka bir nedene dayandırılmayan hastalarda enfeksiyon kökenli pnömoni olduğu kabul edildiğinde, pulmoner komplikasyonlar içinde en sık görülen komplikasyonların pnömoniler olduğu görüldü. İnfeksiyon kökenli olan pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı, infeksiyöz kökenli olmayan pulmoner komplikasyonların görülme sıklığından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (%85.3-%11.8, $p<0.05$). Pulmoner komplikasyonlardan infeksiyöz kökenli olanlar 38 hastada, infeksiyöz kökenli olmayanlar 8 hastada görülmüştü. İnfeksiyöz kökenli olan pnömonilerin %79.3'ünde lokalize/yama tarzında infiltrasyon, %12'sinde diffüz interstisyel infiltrasyon vardı. Sadece 2 (%3.4) ALL'li hastada lobar pnömoni saptanmıştı. Bunlardan birisi sepsis bulguları ile kaybedildi. Çalışma grubunda iki hastada CT'de plörezi, buzlu cam görünümü ile çevrelenmiş nodüller (halo), konsolidasyon ve kaviteasyon gibi pulmoner fungal enfeksiyonu özellikle aspergillozisi kuvvetle düşündüren bulgular vardı. Bu iki hastadan biri relaps olan bir AML, diğeri de konsolidasyon tedavisi almakta olan bir ALL idi. AML olanın kan kültüründe staf.hemoliticus, ALL olanın kan kültüründe de ESBL(+) E.coli üremişti. Mekanik ventilatör gerektirecek kadar derin hipoksisi olan bu iki hastadan AML olanı kaybedilmiş, ALL olanı iyileşmişti.

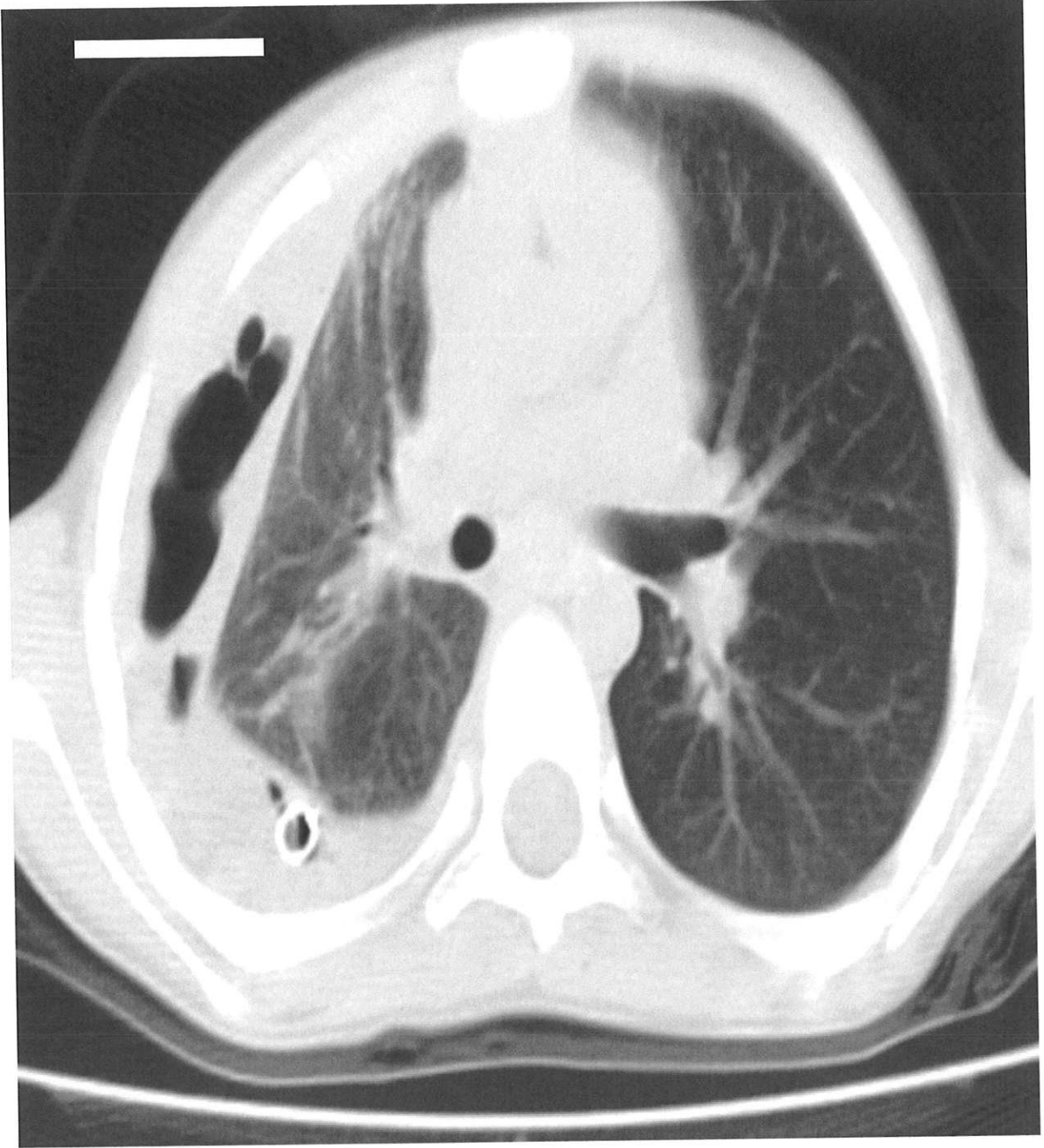
Relaps olup tekrar remisyona girmeyen ve çok yüklü bir kemoterapi uygulanmak zorunda kalan 2 AML'li vakada mediastende lenf nodları, akciğerlerinde alveoler buzlu cam dansiteleri, nodüller, konsolidasyon ve plörezi varlığında hipoksi ve solunum yetmezliği ile kaybedildiler. Kaybedilen bu AML'li hastalarda radyolojik bulgularla birlikte ateş, öksürük, hipoksemi, CRP yüksekliği ve uzun zamandır nötropenik (ANS:0) olarak hastanede yatıyor olmaları, mikroorganizma gösterilememiş olsa da infeksiyöz pnömoniyi kuvvetle düşündürmekle beraber bu hastalarda biyopsi tanısı olmadığından lösemik tutulum ve/veya ilaç toksisitesi de ekarte edilemez.

Akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon ve CT'sinde de bilateral yama tarzında infiltrasyonlarla birlikte ateş, öksürük ve hipoksemi bulguları olan relaps olmuş bir ALL'li hastanın balgam kültüründe pnömosistis karini (jiroveci) ve nazofarengial sürüntüde H1N1(+) virüsü olduğu gösterildi. Bu enfeksiyonlar iyileştikten 3 ay sonra tekrar akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar gelişen ve hipoksemi bulguları ile kaybedilen hastanın kanında galaktomannan antijeni 5,53 ng/ml bulunmuştu. Bu hastada muhtemel invaziv pulmoner aspergillozis tanısı düşünülmeyle beraber daha önce geçirdiği PCP reaktivasyonu da ekarte edilememişti. Pnömoniler grubunda bu hastadan başka 6 hastanın daha akciğer grafilerinde

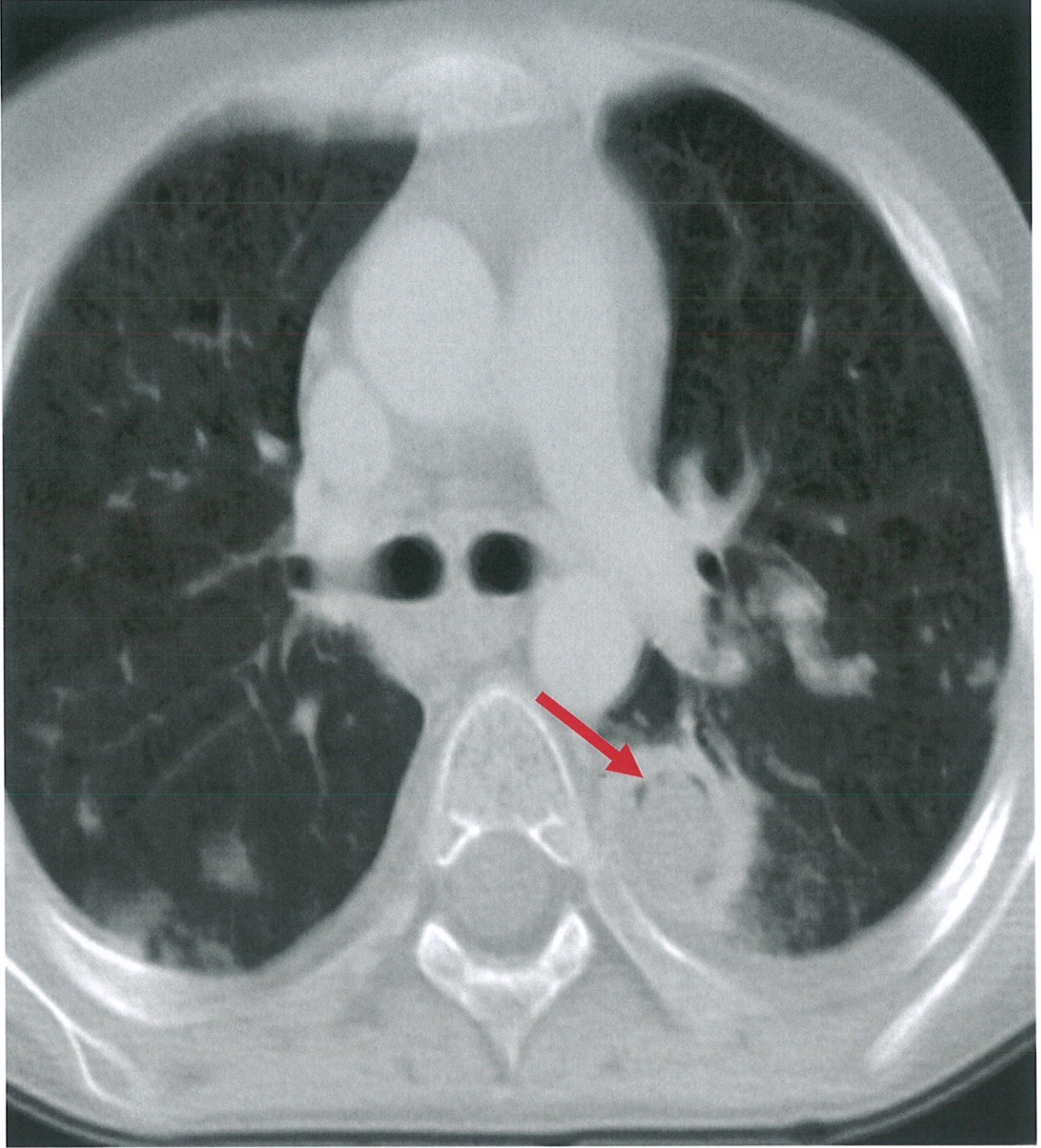
ve/veya CT'lerinde interstisyel infiltrasyon vardı. Bunlardan birinin BAL mayisinde pnömosistis karini (jiroveci), birisinde kanında ve nazofaringial sürüntüsünde PCR ile H1N1, bir diğerinde kanında PCR ile CMV pozitifliği gösterilmişti. Toplam 10 hastada plevral efüzyon (plöritis) saptanmıştı. Bunlardan birisinde torasentez işlemi sırasında komplikasyon olarak hidropnömotoraks gelişmişti. 5 hastada sepsis ve akut respiratuvar distres sendromu saptanmıştı. Çalışma grubunda bronkopnömoni olarak tanımlanan diğer hastaların her birinde öksürük, ateş, takipne, akciğerlerinde dinlemekle raller veya solunum seslerinde azalma gibi semptom ve klinik bulgulardan en az birisi ve akciğerlerinde lokalize yama tarzında veya peribronşiyal infiltrasyonlar veya hava bronkogramları içeren konsolide alan vardı. Bronkopnömoni olarak tanımlanan bu grupta lösemisi remisyonda iken septik şok tablosu ile kaybedilen biri AML'li hastanın kan kültüründe tanımlanamayan Gram (-) mikroorganizma üremişti. İnfeksiyöz kökenli ve infeksiyöz kökenli olmayan pulmoner komplikasyonlar tablo 16'da verilmiştir. Bu hastalarda görülen semptom ve fizik muayene bulguları tablo 17'de ve solunum sistemine eşlik eden organ ve sistemlere ait patolojik bulgular tablo 18'de, tanımlanan mikroorganizmalar tablo 19'da ve radyolojik görüntüleme ile ilgili bilgileri de tablo 20,21 ve 22'de verilmiştir.



Lober pnömoni, plörezi
PAAC'de sağ AC kollabe, plevral mayi

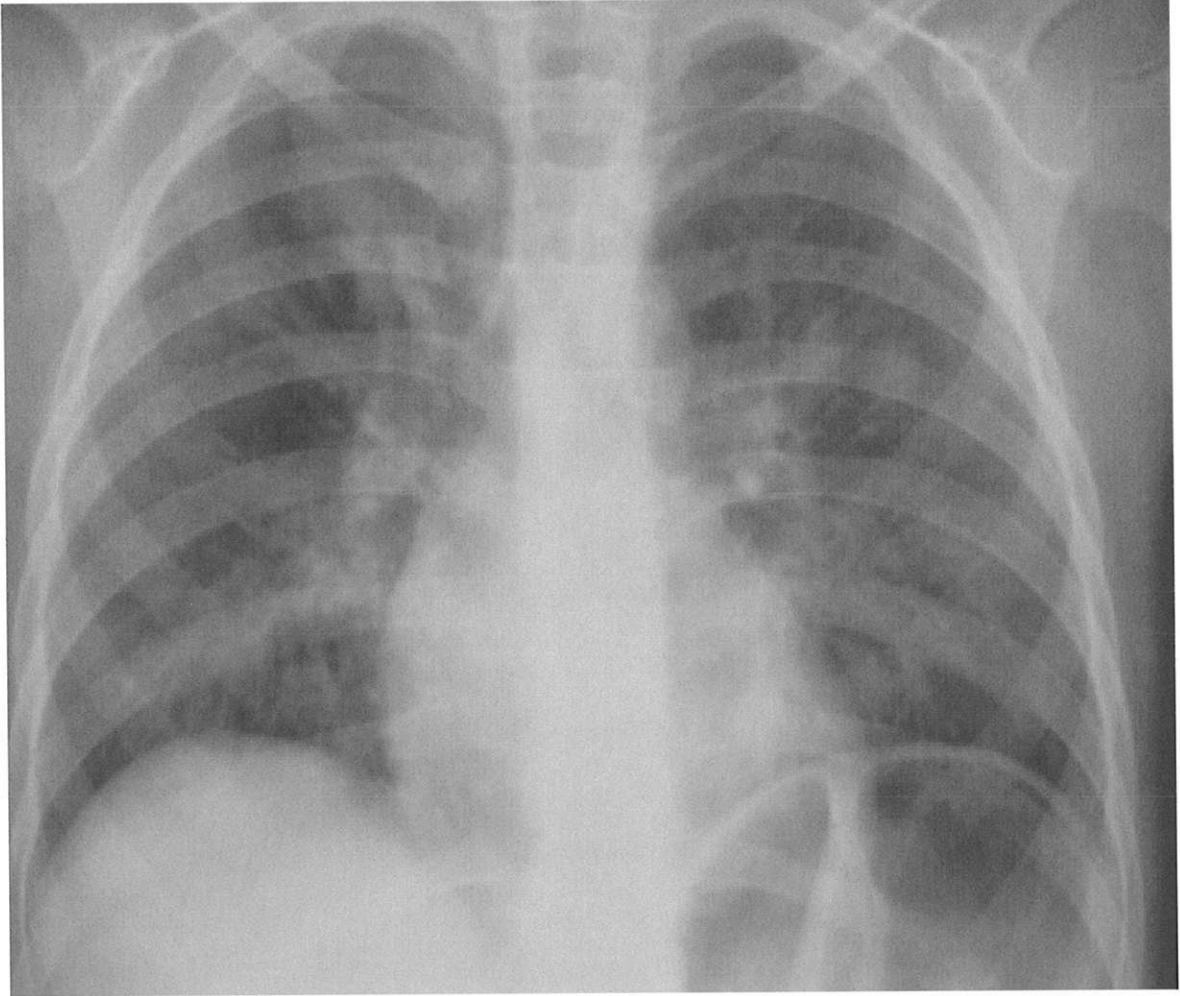


Toraks CT'sinde kollabe sağ AC, konsolide alanlar, plevral mayi mevcut.

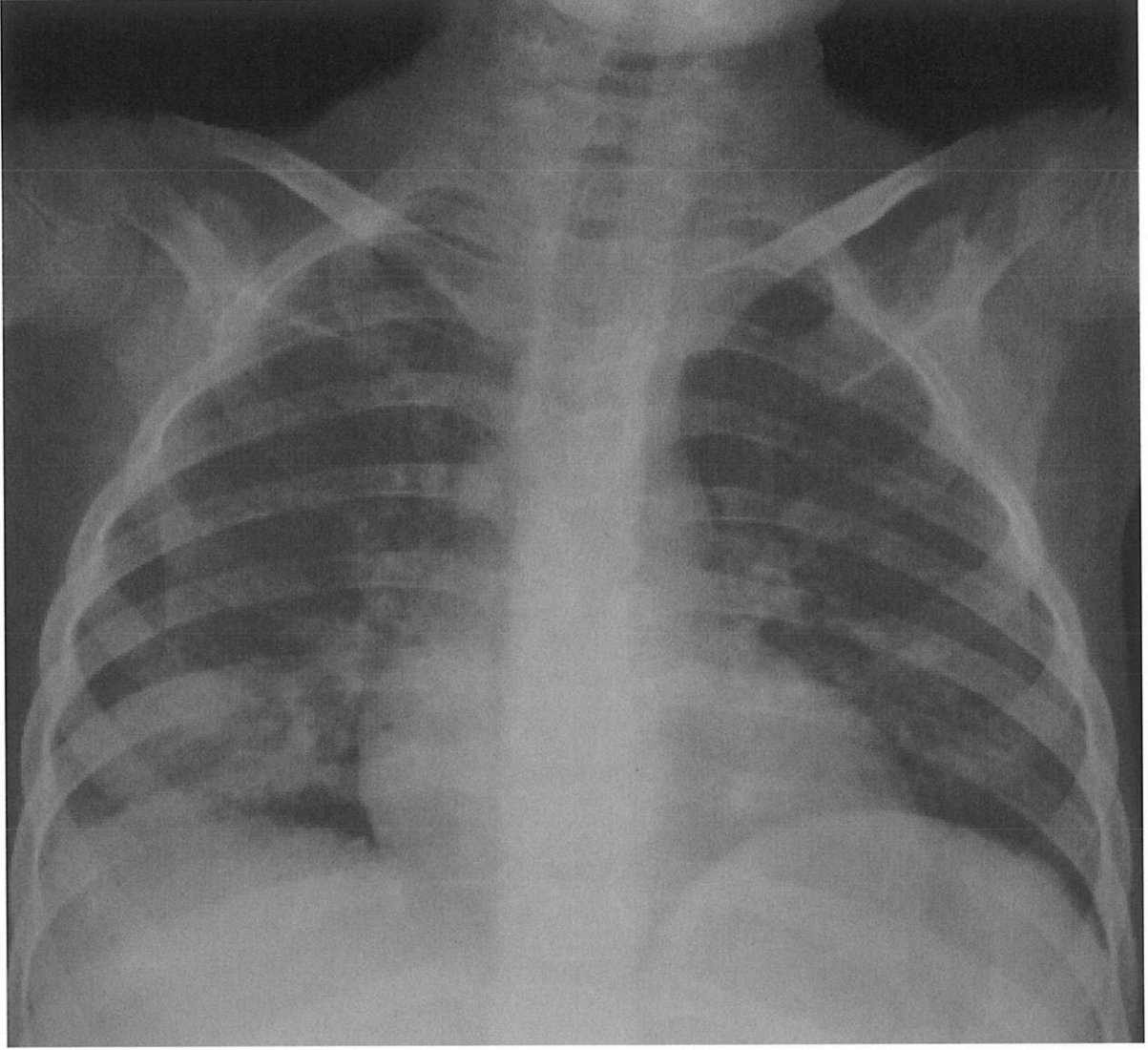


İPA, Toraks CT'de retikülonodüler görünüm, hava- hilal işareti

CT'de plörezi buzlu cam görünümü ile çevrelenmiş nodüller (halo), konsolidasyon ve kavitasyon gibi pulmoner fungal enfeksiyonu özellikle aspergillozisi kuvvetle düşündüren bulgular vardı. Bu hasta konsolidasyon tedavisi almakta olan bir ALL idi. Kan kültüründe de ESBL (+) E.coli üremiştir. Mekanik ventilatör gerektirecek kadar derin hipoksisi olan bu hasta iyileşmiştir.



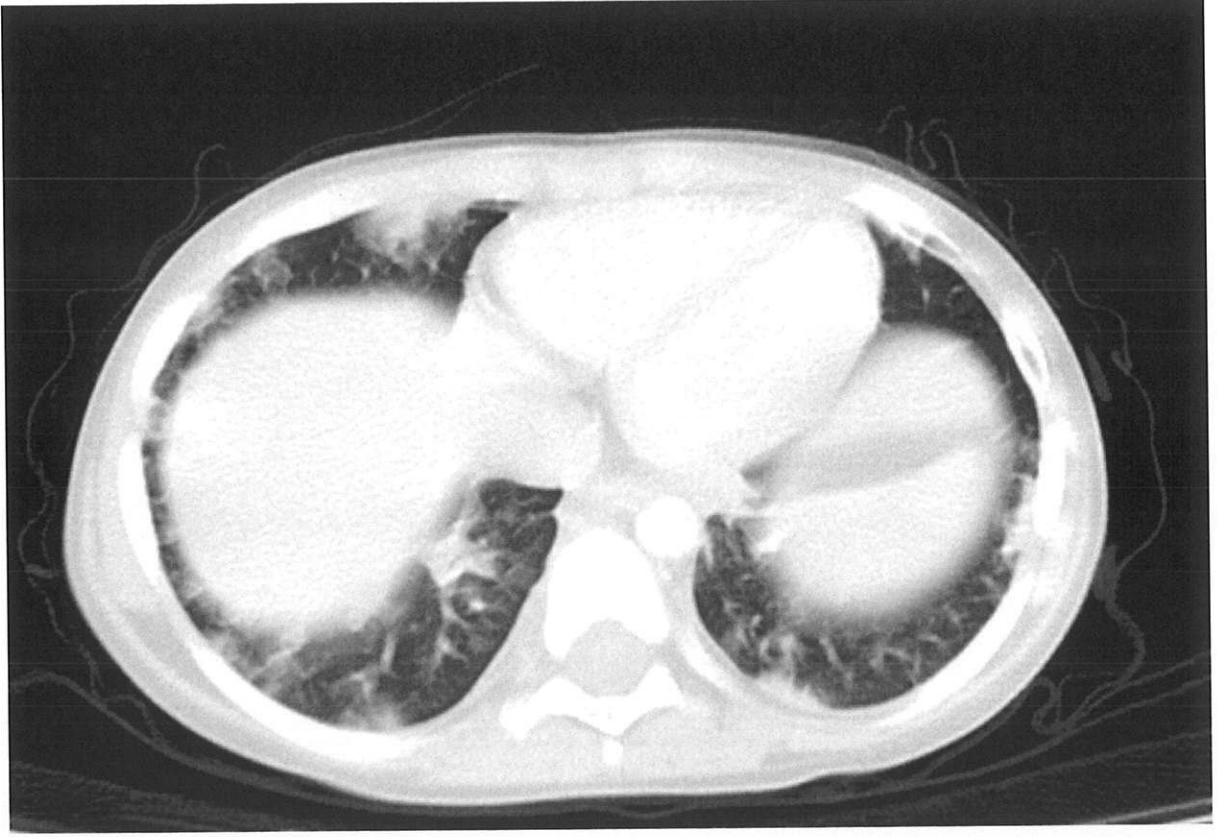
İPA, PAAC'de interstisyel infiltrasyon



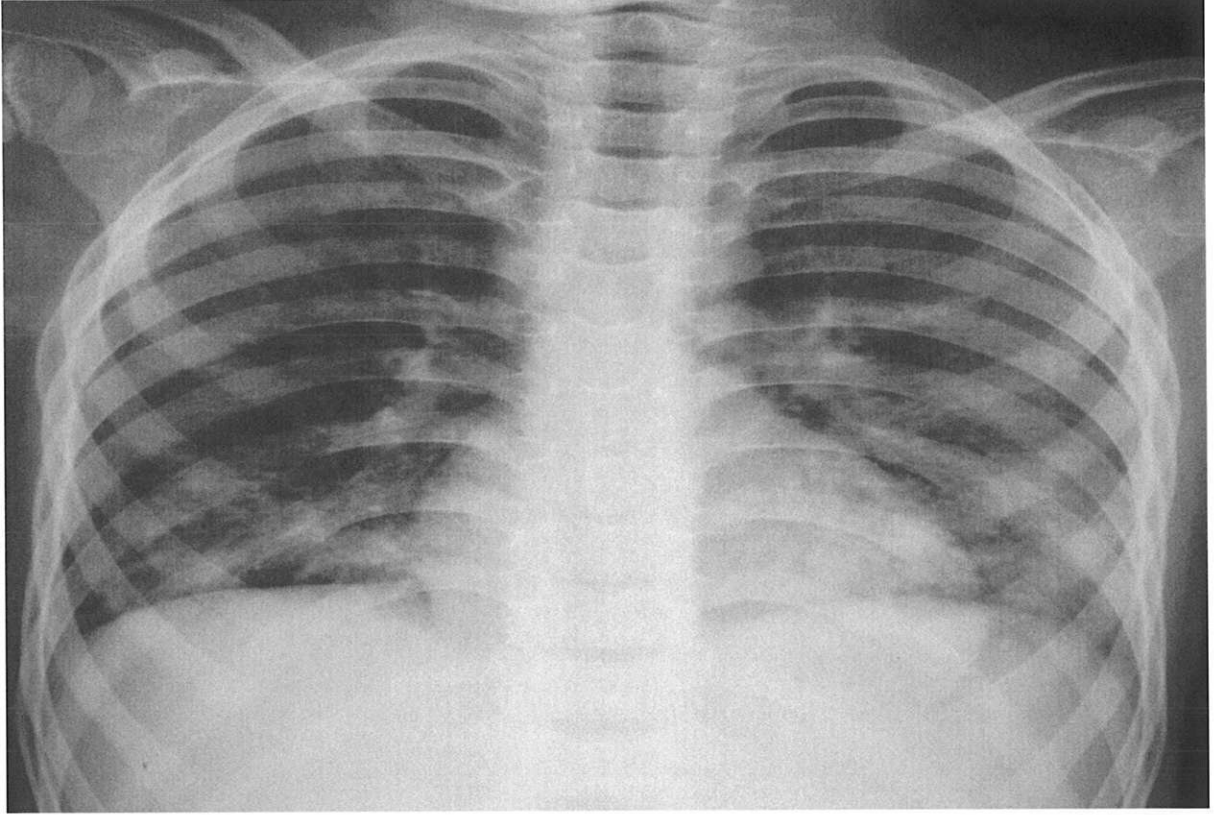
Enfeksiyonlar iyileştikten 3 ay sonra tekrar akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar gelişen ve hipoksemi bulguları ile kaybedilen hastanın kanında galaktomannan antigeni 5,53 ng/ml bulunmuştu. Bu hastada muhtemel invaziv pulmoner aspergillozis tanısı düşünülmele beraber daha önce geçirdiği PCP reaktivasyonu da ekarte edilememişti.



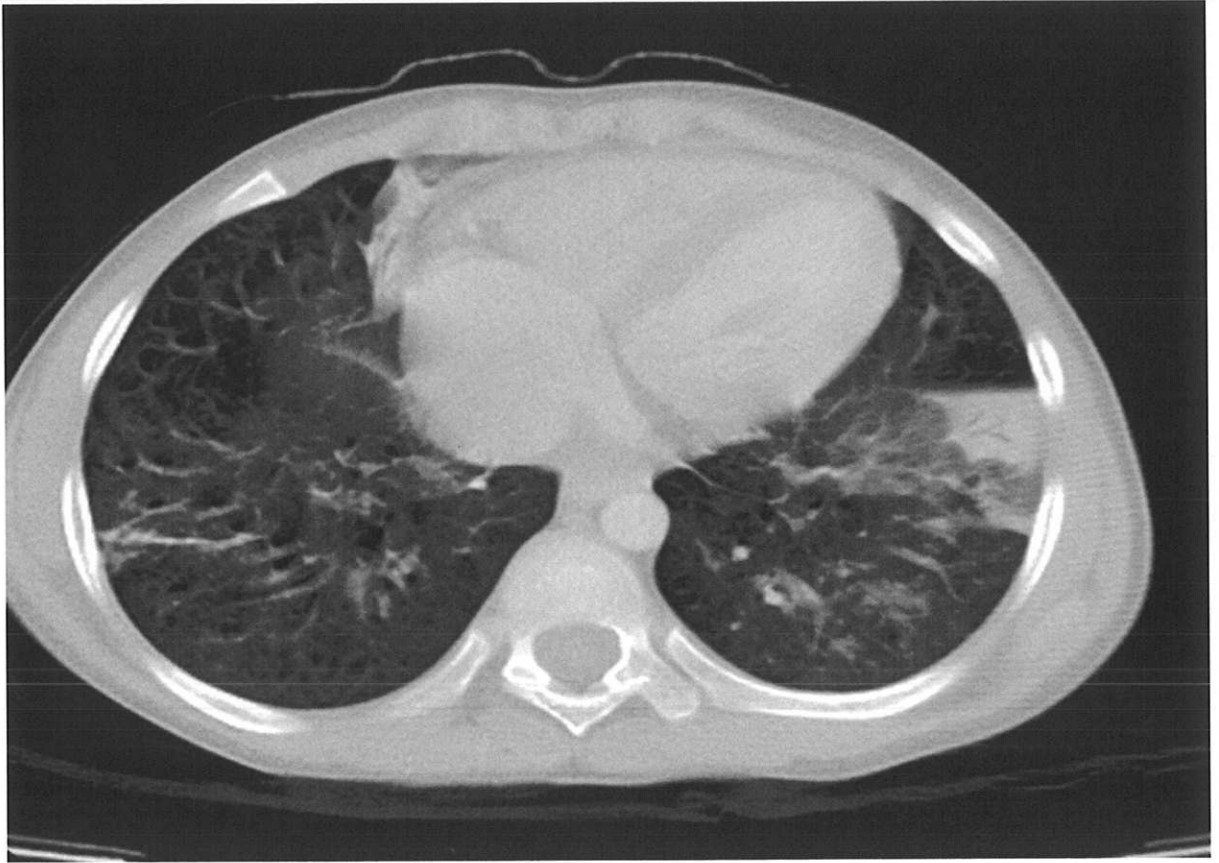
İPA, Toraks CT'sinde de bilateral yama tarzında infiltrasyonlar



Akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon ve CT'sinde de bilateral yama tarzında infiltrasyonlarla birlikte ateş, öksürük ve hipoksemi bulguları olan relaps olmuş bir ALL'li hastanın balgam kültüründe pnömosistis karini (jiroveci) ve nazofarengial sürüntüde H1N1(+) virüsü olduğu gösterildi.



PCP, PAAC'de buzlu cam dansiteleri



Toraks CT'de alveoler dansite artımı mevcut.

Tablo 16. İnfeksiyöz kökenli olan ve olmayan pulmoner komplikasyonlar

	n:68(%)	*****p
1-İnfeksiyöz kökenli olmayan	*****8 (11.8)	0.00
Timik hiperplazi+mediastinal genişleme	5	
Timik hiperplazi+mediastinal genişleme+plevritis	1	
Pulmoner lökositazis ve yıkım (lisis) pnömopatisi ve		
Pulmoner trombus?	1	
TVI-Restriktif akciğer hastalığı	1	
*2-İnfeksiyöz kökenli olanlar (Pnömoniler)	*****58 (85.3)	
** -Bronkopnömoni	46/58 (79.3)	
-Lober pnömoni	2/58 (3.4)	
-Akciğerde difüz/interstisyel tutulum		
ve/veya buzlu cam görüntüsü veren		
alveoler dansite artımı	7/58 (12.1)	
*** - Muhtemel invaziv fungal pulmoner infeksiyon	2/58 (3.4)	
- Galatomannan (+) muhtemel invaziv		
pulmoner Aspergillozis ve/veya PCP		
reaktivasyonu	1/58 (1.7)	
****3- Sınıflandırılmayan	2 (2.9)	
- mediastende LAP, akciğerlerinde alveoler		
buzlu cam dansiteleri, multipl nodüller, konsolide alan		

n:pulmoner komplikasyon sayısı

*Bu hastaların her birinde öksürük, ateş, takipne akciğerlerinde dinlemekle raller veya solunum seslerinde azalma gibi semptom ve klinik bulgulardan en az birisiyle birlikte radyolojik olarak infiltrasyon vardı. Toplam 10 hastada plevral effüzyon vardı ve bu hastalardan birisinde torasentez işlemi sırasında hidropnömotoraks gelişti. Beş hastada sepsis ve akut respiratuvar distres sendromu gelişti. Birisinde tabloya nonkardiak pulmoner ödem eşlik etmekteydi. Bu hastalardan yalnız biri iyileşmiş, diğerleri ex olmuştu.

** Bu hastalarda lokalize yama tarzında lobar olmayan bronkopnömonik infiltrasyonlar veya lobar olmayan konsolide alanlar vardı.

***CT'de ortası hipodens (nekroze), etrafı buzlu cam dansitesi ile çevrili nodüller (halo) ve hava hilali şeklinde kavitasyon olması ve klinik bulguları ile muhtemel invaziv fungal enfeksiyon düşünülmüştür.

**** Remisyonda olmayan 2 AML hastası mediastende lenf nodları, akciğerlerinde alveoler buzlu cam dansiteleri, nodüller, konsolidasyon ve plörezi varlığında hipoksi ve solunum yetmezliği ile kaybedildiler. Bu AML'li hastalarda radyolojik bulgularla birlikte ateş, öksürük, hipoksemi, CRP yüksekliği infeksiyöz pnömoniye kuvvetle düşündürmekle beraber bu hastalarda lösemik tutulum veya ilaç toksisitesi veya hepsinin birlikte olması da ekarte edilemediğinden bunları ayrı bir grup olarak almak zorunda kaldık.

4.5.Pulmoner komplikasyon geliştiği sıradaki semptom ve muayene bulguları:

Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 52'sinde (%76) ateş, öksürük, akciğer oskültasyonunda raller, solunum seslerinde azalma, takipne ve hipoksi gibi semptom veya fizik muayene bulgularından en az ikisi mevcuttu. Altı hastada ise ateş dışında semptom yoktu ve solunum sistemi muayene bulguları normaldi ancak takibinde akciğerlerinde radyolojik olarak infiltrasyonlar görüldü. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda en sık görülen semptom öksürük (%67.6) ve ikinci en sık semptom ateş (%58.8) idi. Bu hastaların 25'inde (%36.8) ateş ve öksürük birlikte mevcuttu. Öksürük ve/veya ateş ile birlikte hastaların solunum sistemi muayenesinde 30'ünde ral, 2'sinde solunum sesinde azalma, 2'sinde ronküs, 15'inde takipne ve 10'unda hipoksi vardı. Pulmoner komplikasyon geliştiği sıradaki semptom ve fizik muayene bulguları tablo 17'de verilmiştir.

Tablo 17. Pulmoner komplikasyon geliştiği sıradaki semptomlar ve FM bulguları

Semptom ve FM bulguları	n:68 (%)
*Ateş	40 (58.8)
*Öksürük	46 (67.6)
Ral	34 (54.4)
Ronküs	2 (2.9)
Solunum sesinde azalma	2 (2.9)
Taşıpne	19 (27.9)
**Hipoksemi ve siyanoz	14 (20.6)
Solunum sistemi dışında patolojik bulgular	15 (22.1)

n:pulmoner komplikasyon sayısı

*Bu hastaların 25'inde (%36.8) ateş ve öksürük birlikte mevcuttu

**Bu hastalardan 5 tanesi mekanik ventilatöre gereksinim göstermiş ve ancak birisi hayatta kalabilmişti. Diğerlerine maske ile oksijen tedavisi verilmişti.

Pulmoner komplikasyonu olan hastalarda en sık eşlik eden solunum sistemi dışı organ veya sistem tutulumu, 11 (%16.2) hastada görülen akut gastroenteritti. Akut gastroenteriti olan 11 hastanın 4'ünün takibinde konvülsiyonlar ortaya çıkmıştı. Akut gastroenterit ile birlikte 3 hastada sepsis ve multipl organ yetmezliği, bir hastada mukozit ile kalpte verrü, infektif endokardit ve bir hastada da ascite mevcuttu. Solunum sistemi dışı organ veya sistem patolojileri tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Solunum sistemi dışı organ veya sistem patolojileri

Tutulan organ veya sistem	n:68 (%)
Akut gastroenterit	11 (16.2)
Konvülsiyon	5 (7.4)
Kalpте verrü (trombüs,infektif endokardit)	1 (1.5)
Mukozit	5 (7.4)
Sinüzit	2 (2.9)
Gastroözefagial reflü (GÖR)	1 (1.5)
*Karaciğer fonksiyon bozukluğu	12 (17.6)
**Böbrek fonksiyon bozukluğu	7 (10.3)
***Sepsis ve çoklu organ yetmezliği	5 (7.4)

n:pulmoner komplikasyon sayısı

Gelişen pulmoner komplikasyonların 15'inde (%22.1) tablodaki solunum sistemi dışı organ veya sistemlere ait patolojik bulgulardan bir veya daha fazlası mevcuttu.

*karaciğer enzimlerinde normalin 3 katından fazla artış

**kreatininde normalin 1.5 katı artış

***Çoklu organ yetmezliği hastaların takibinde gelişti. Bu 5 hastanın 4'ünde ateş, üçünde öksürük, hepsinde karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma mevcuttu.

4.6.Mikrobiyolojik tanı yöntemleri:

Kan kültüründe Klebsiella üreyen hasta, relaps olmuş bir T hücreli ALL olgusuydu. Remisyon sağlanamayan nötropenik hastada ateş, ishal, takipne ve hipoksi ortaya çıktı. Çekilen akciğer grafisinde lobar pnömonik infiltrasyon vardı ve hasta sepsis, DİK ve ARD bulguları ile kaybedildi.

Kan kültüründe Staf. Hominis üreyen hasta Ph(+) ALL idi. Konsolidasyon tedavisi sırasında hastada öksürük, ateş ve takipne ortaya çıkmış ve solunum sistemi muayenesinde sol akciğer bazalinde solunum seslerinde azalma mevcuttu. Akciğer grafisinde sol akciğer kostofrenik sinüsleri kapalı idi. Toraks CT'de sol hemitoraks posteriorunda 5 cm kalınlıkta plevral sıvı izlendi, sol akciğer linguler segmentte içerisinde hava bronkogramı içeren konsolide alan izlendi (pnömonik infiltrasyon). Sol akciğer alt lob bazal lateral ve anterior segmentlerde plevraya uzanan bant tarzı dansiteler izlendi. Başlanan üçlü antimikrobiale tedaviye klaritromisin ve fungizone eklenmiş, ancak akut tubuler nekroz gelişince fungizone

kesilerek, kaspofungine geçilmişti. Hastaya ayrıca solunum fizyoterapisi de uygulanmıştı. Hasta sekelsiz iyileşmişti.

Staf. hemolitikus, üreyen hasta da relaps olmuş bir AML idi. FLAG-IDA tedavisi sırasında ateş, ishal ve ağızda yara, solunum sıkıntısı gelişti. Toraks CT'de plörezi, buzlu cam görünümü ve nodüller lezyonlar gibi fungal pnömoniyi düşündüren bulguları olmakla beraber kan kültüründe Staf. Hominis ve Candida parapsilosis üreyen hasta bu bulgularla ex oldu.

Staf. Aureus üreyen hasta TB hücreli karışık lösemi idi. Konsolidasyon tedavisinden sonra ağır nötropeni, taşipne, öksürük ve ateşle gelmişti ve akciğer grafisinde bilateral yama tarzında infiltrasyonlar vardı.

Enterobakter kloaka, bronkopnömoni tanısıyla takipli bir AML'li hastanın kan kültüründe üretilmişti. Bu hastada ateş ve öksürük semptomu mevcuttu, solunum muayenesi normaldi. Akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyonlar mevcuttu. Hasta sekelsiz iyileşmişti.

ESBL(+) E. Coli, muhtemel invaziv pulmoner aspergillozis ve akciğer absesi tanısıyla takipli hastanın kan kültüründe üremişti. Bu hastada ateş, öksürük ve ağızda yara, solunum muayenesinde raller, derin hipoksi vardı. Akciğer grafisinde difüz/interstisyel tarzında infiltrasyonlar mevcuttu. Toraks CT'sinde lenf nodu tutulumu, plörezi, abse formasyonu ve invaziv pulmoner aspergillozisi düşündüren bulgular (nodül ve hilal hava şeklinde kaviteleşme) ve perikardiyal effüzyon saptanmıştı. Mekanik ventilatör desteği alan hasta sekelsiz iyileşmişti.

Remisyonda iken septik şok tablosu ile gelen ve kaybedilen bir AML'li hastanın kan kültüründe tanımlanamayan Gram (-) mikroorganizma üremişti. Takipne ve derin hipoksemisi olan bu hastanın da çekilen akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar ve plörezi olduğu görülmüştü.

Akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon ve CT'sinde de bilateral yama tarzında infiltrasyonlarla birlikte ateş, öksürük ve hipoksemi bulguları olan bir relaps olmuş ALL'li hastanın balgam kültüründe pnömosistis karini (jiroveci) ve nazofarengial sürüntüde H1N1(+) virüsü olduğu gösterildi. Bu enfeksiyonlar iyileştikten 3 ay sonra tekrar akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar gelişen ve hipoksemi bulguları ile kaybedilen hastanın kanında galaktomannan antigeni 5,53 ng/ml bulunmuştu. Bu hastada muhtemel invaziv pulmoner aspergillozis tanısı düşünülmeyle beraber daha önce geçirdiği PCP reaktivasyonu da ekarte edilememişti.

Akciğerlerinde interstisyel infiltrasyon ve buzlu cam görünümü olan biri AML, diğer ikisi ALL olan 3 hastadan birinin BAL mayisinde pnömosistis karini (jiroveci), birisinde nazofaringial sürüntüden PCR ile H1N1, bir diğerinde de PCR ile CMV pozitifliği

gösterilmişti. Bu hastalardan AML olanı idame, ALL olan diğer ikisi de konsolidasyon tedavisi almakta idiler.

Mikrobiyolojik tanı yöntemlerinde kullanılan invaziv girişimler çalışma grubumuzda sadece 3 hastaya yapılabilmiş olup bir hastada BAL, iki hastada da torasentezle örnek elde edilebilmiştir. Bu 2 hastadan biri tedavisi bittikten sonra solunum sıkıntısı ile gelen ALL'Lİ bir hasta idi. Çekilen toraks CT'sinde sağda plörezi, sağ akciğer kollabe olmuştu. Torasentez yapıldı ve görüntüleme eşliğinde toraks tüpü konulan hastada etken ajan üretilmedi. Hastada tüp takılırken hidropnomotoraks, daha sonra da atelektazi gelişti.

Mikrobiyolojik tanı yöntemleri tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19. Mikrobiyolojik tanı yöntemleri

Üretilen	Üretildiği materyal ve tanı yöntemleri	n:sayı
Mikroorganizma		
Klebsiella pnömonia	kan kültürü	1
Staf. Hominis	kan kültürü	1
Staf. Aureus	kan kültürü	1
Staf. Hemolyticus	eksuda kültürü (torasentez)	1
Enterobakter kloaka	kan kültürü	1
Tanımlanamayan		
Gr(-) m.o.	kan kültürü	1
CMV	ELİSA ve PCR ile	1
PCP	1) BAL sıvısında, immünflöresan ile 2) kanda PCP Antigeni	1 1
Candida parapsilosis	kan kültürü	1
H1N1	nazofarenks sürüntüden PCR ile	2
Aspergillozis	galaktomannan(+) Antigeni	1
Toplam		13

4.7.Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların radyolojik bulguları:

Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların tümünde akciğer grafisi çekilmişti. Akciğer grafilerinde en sık saptanan görünüm, 47 hastada görülen lokalize/yama tarzında ancak lobar olmayan infiltrasyonlar (%69.1) idi. Bunlardan 5'inde tabloya plörezi de eşlik etmekteydi. Lobar pnömoni, 2 hastada görüldü. Difüz/interstisyel infiltrasyon ve buzlu cam görünümü ise, pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 8 (%11.8)'inde saptanmıştı. Bunların 4'ünde

tabloya plörezi de eşlik etmekteydi. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalardan 4 (%5.9)'ünün ise akciğer grafi bulguları başlangıçta normaldi. Plevral effüzyon, 10 (%14.7) hastada saptanmıştı. Bunların 4'ünde tabloya difüz/interstisyel infiltrasyon, 5'inde lokalize/yama tarzında infiltrasyon ve birisinde de mediastinal genişleme eşlik etmekteydi. Mediastinal genişleme, 6 (%8.8) hastada saptanmıştı. Bunların hepsi T cell ALL'li hastalardı. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalardan ikisinin akciğer grafisinde atelektazi ve birisinde hafif retikülonodüler görünüm saptandı. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda akciğer grafi bulguları tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda akciğer grafilerinde görülen lezyonlar

	n:68 (%)
Lokalize/yama tarzında infiltrasyon	47 (69.1)
Lober	2 (2.9)
Difüz/interstisyel infiltrasyon veya buzlu cam	8 (11.8)
*Plevral effüzyon	10 (14.7)
Mediastinal genişleme	6 (8.8)
Atelektazi	2 (2.9)
Hafif retikülonodüler görünüm	1 (1.5)
Normal	4 (5.9)

n: toplam pulmoner komplikasyon sayısı

*Plevral effüzyon saptanan 10 hastanın 4'ünde tabloya difüz/interstisyel infiltrasyon, 5'inde lokalize/yama tarzında infiltrasyon ve birisinde de mediastinal genişleme tabloya eşlik etmekteydi.

Çalışma grubunda oluşan 68 pulmoner komplikasyondan 10 tanesinde (%14.7) Toraks CT, 7 tanesinde de (%10.3) HRCT çekilmişti. Akciğerlerinde şüpheli nodüler görünüm olan bir hastada HRCT bulguları normaldi. Çekilen CT veya HRCT'lerde görülen lezyonlar Tablo 21'de bu bulguların teker teker kısaca özetleri de tablo 22'da verilmiştir.

Tablo 21. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda CT ve HRCT’de görülen lezyonlar

Görüntüleme sayısı	17 (%)
atelektazi	3 (17.6)
plörezi	6 (35.3)
Kollabe akciğer	3 (17.6)
pnömonik infiltrasyon (konsolidasyon)	9 (52.9)
alveoler dansite artımı	6 (35.3)
peribronşiyal dansite artışı	3 (17.6)
*buzlu cam görünümü	5 (29.4)
hava-hilal işareti	1 (5.9)
**nodüler lezyon	3 (17.6)
kaviter lezyon	1 (5.9)
septal ve plevral kalınlaşma	1 (5.9)
perikardial effüzyon	1 (5.9)
timik hiperplazi	1 (5.9)

*Buzlu cam görünümü olanların ikisine muhtemel invaziv pulmoner fungal enfeksiyon, birisine PCP tanısı konulmuştu.

**Nodüler lezyon görünümü olan 3 hastanın ikisinde olası invaziv pulmoner fungal enfeksiyon düşünülmüştü.

Tablo 22a.Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda akciğer grafisi ve CT bulguları

Akc.Grafisi	CT veya HRCT bulguları
1) Sağ hemitoraksı kapalı	*Plörezi, kollabe akciğer, konsolide alan, alveoler dansite artımı, atelektazi (3) *Göğüs tüpü takıldı. Daha sonra çekilen CT’de hidropnomotoraks *45 gün sonra çekilen CT’de lezyonlarda gerileme
2)Parakardiak infiltrasyon	** Peribronşial birbiri ile birleşme eğiliminde olan dansite artımı (2)
3)şüpheli nodüler görünüm	**Normal (bir)
4) Bilateral buzlu cam görünümü	*Yaygın alveoler dansite artımı, sol üst ve sağ alt loblarda konsolide alan (2)
5)Bilateral interstiyel infiltrasyon	Retrokardiak, perihiler, perimedial alveolar dansite artımı, konsolide alan
6)Bilateral.interstisyel infiltrasyon	*Akciğerlerde yaygın nodüller, sağ paratrakeal alanda 3 cm’lik santrali hipodens (nekroza eğilimli) etrafı buzlu cam görünümünde nodül, bilateral çok sayıda buzlu cam şeklinde nodüller,solda akciğerde konsolide alanlar (muhtemelen halo) *3 hafta sonra çekilen ct’de sağ paratrakeal yerleşimli periferik yarımay şeklinde hava izlenen yuvarlak lezyon (hava hilali). Sol akciğerde de hava hilali ve çok sayıda buzlu cam şeklinde nodüller (4)
7)Normal	**Solda hava bronkogramları içeren konsolide alan (bir)
8) Sol sinüs kapalı	*Solda plörezi ve sol akciğerde hava bronkogramları içeren konsolide alanlar, atelektazi (2)
9)Bilateral interstisyel infiltrasyon	*Her iki akciğerde yama tarzında infiltrasyon (bir)
10)Mediasten geniş, plörezi	*Timik hiperplazi, plörezi, sağ akciğer kollabe (2)
11)pnömonik, konsolide alan	**Sağda birbiri ile birleşme eğiliminde olan dansite artımı, buzlu cam görünümü (2)
12)Bilateral interstisyel infiltrasyon	*Üst loblarda daha belirgin ve yaygın buzlu cam dansiteleri (bir)

Tablo 22b.Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda akciğer grafisi ve CT bulguları

13)sol sinüs kapalı	*plörezi, kollabe akciğer, alt loblarda daha belirgin hava bronkogramları ve alveolar buzlu cam dansiteleri (bir)
14) sağ akciğerde infiltrasyon	*Plörezi, solda hava bronkogramları konsolide alanlar, milimetrik nodüller (tutulmuş?), atelektazi (2)
15) sağ parakardiak infiltrasyon	*Plörezi, buzlu cam dansiteleri, santrali hipodens (nekroza eğilimli) etrafı buzlu cam görünümünde lezyon, sağ akciğerde sınırlı konsolidasyon (3)
16) Sağda infiltrasyon , nodüler görünüm?	* Normal
17)Bilateral interstisyel infiltrasyon	**Sağda belirgin olmak üzere bilateral akciğer üst loblarda yamalı buzlu cam görünümleri, interlobüler septal kalınlaşma, ayrıca her iki fissürde kalınlaşma (interstisyel pnömoni?, ilaç toksisitesi?)

*** Toraks CT**

**** HRCT**

Parantez içindeki sayılar tekrarlanan CT veya HRCT çekimlerini gösteriyor.

-CT veya HRCT'si olmayan diğer pulmoner komplikasyonlarda hastaların akciğer grafilerinde bir veya daha fazla sayıda lokalize yama tarzında veya peribronşiyal infiltrasyonlar vardı. Bir hastada lobar pnömoni, altı hastada ise timus hiperplazisine bağlı mediastinal genişleme görüldü.

4.8.Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada laboratuvar bulguları:

Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada 30 (%44.1) hastada anlamlı derecede anemi (Hb<8g/dl), 19 (%27.9) hastada anlamlı derecede trombositopeni (Trombosit sayısı <20000 μ l) , 32 (%47.1) hastada ağır nötropeni (ANS<500), 31 (%45.6) hastada lökopeni, 24 (%35.3) hastada karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, 7 (%10.3) hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve 55 (%80.9) hastada CRP yüksekliği saptandı. Toplam 68 pulmoner komplikasyonun 48 tanesi (%70.6) nötropenik iken olmuştu. Bunların 32 tanesi (%47.1) olduğu sırada hastaların ANS<500 μ L idi. Bu hastaların 5 tanesi relaps olup tekrar remisyon sağlanmadan ex olmuştu. Altı tanesi mediastinal tutulum ve kemik ilikleri silme blast olarak gelen hastalar, bir tanesi indüksiyon tedavisine başlar başlamaz pulmoner hücre yıkım pnömopatisi gelişen hasta, diğerleri de konsolidasyon&güçlendirme tedavisi alan

hastalardı. Nötropeni sürelerine bakıldığında ortalama 8-9 gündü. Hastaların %25'inde nötropeni 15 günden uzun sürmüştü. Bu hastaların 5'i relaps olan vakalardı. Radyolojik görüntüleri muhtemel invaziv pulmoner fungal enfeksiyonla uyumlu olan ve mekanik ventilatöre gereksinim gösteren remisyondaki bir ALL'de nötropeni 68 gün, relaps ve ex olan bir ALL'de 41 gün sürmüştü. ALL'li bir hasta, tedavi bitiminde nötropenik değilken, takipne, öksürük ve ateş bulguları ile geldi. Çekilen toraks CT'de plörezi, sağ akciğer tamamen kollabe olmuş ve solda pnömonik konsolide alanlar vardı. Bu hastada uygulanan torasentez esnasında hidropnomotoraks gelişmiş ve hastanın tedavisi 71 gün sürmüş, hasta bu enfeksiyondan 2 ay sonra da relaps olmuştu. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastaların laboratuvar bulguları tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 23. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada laboratuvar bulguları

Hb (g/dl)	n:68 (%)
>8	38 (55.9)
<8	30 (44.1)
Trombosit sayısı/µl	
>100000	37 (54.4)
20000-100000	12 (17.7)
<20000	19 (27.9)
BK/µl	
>3000	37 (54.4)
<3000	31 (45.6)
ANS /µl	
1000-1500	7 (10.3)
500-1000	9 (13.2)
<500	32 (47.1)
Ağır Nötropeni süresi:(gün)	
(ANS<500/ µl)	
< 7gün	15 (22.1)
7-15 gün	9 (13.2)
>15 gün	8 (11.8)
CRP yüksekliği	55 (80.9)
*Karaciğer fonksiyon bozukluğu	12 (17.6)
**Böbrek fonksiyon bozukluğu	7 (10.3)

n:toplam pulmoner komplikasyon sayısı

*Karaciğer enzimlerinde normalin 3 katından fazla artış

** BUN ve/veya kreatininde artış

4.9. Ağır nötropenik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Ağır nötropenik (ANS<500/ μ L) olan 32 (%47.1) hastanın bulguları ağır nötropenik olmayan 36 (%52.9) hasta ile karşılaştırıldı. Ağır nötropenik olan hastalarda enfeksiyöz kökenli olmayan pulmoner komplikasyonlar, ağır nötropenik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (%21.9-%2.8, $p<0.05$). Tedavi aşamalarına bakıldığında, ağır nötropenik hastalarda tedavi başlamadan önce ve relaps olan hastalarda pulmoner komplikasyon gelişme oranı ağır nötropenisi olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Ağır nötropenik hastalarda ateş, hipoksemi, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ek sistem tutulumu, anemi (Hb<8g/dl), ağır trombositopeni (<20000/mm³), antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, antifungal kullanımı ve pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm ağır nötropenik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Ağır nötropenik hastalarda tedavi süresi, ağır nötropenik olmayan hastalara göre daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (ortanca değer 12-9- $p>0.05$). Ağır nötropenik olan ve olmayan hastalara ait özellikler tablo 24'de verilmiştir.

Tablo 24. Ağır nötropenik olan ve olmayan hastalara ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	**Ağır Nötropenik	***Ağır Nötropenik	p
	olan n:32 (%)	olmayan n:36 (%)	
Enfeksiyon kökenli	25 (78.1)	35 (97.2)	0.01
Enfeksiyon kökenli olmayan	7 (21.9)	1 (2.8)	0.01*
Tedavi aşaması			
Tedavi başlamadan	6 (18.8)	0 (0)	0.00*
İndüksiyon	5 (15.6)	2 (5.6)	0.17
konsolidasyon	13 (40.6)	25 (69.4)	0.01
İdame	3 (9.4)	6 (16.7)	0.37
Tedavi bitmiş	0 (0)	3 (8.3)	0.00
Relaps	5 (15.6)	0 (0)	0.00*
Ateş	28 (87.5)	12 (33.3)	0.00*
Taşıpne	13 (40.6)	6 (16.7)	0.10
Hipoksemi ve oksijen gereksinimi	12 (37.5)	2 (5.6)	0.01*
Mekanik ventilasyon gereksinimi	5 (15.6)	0 (0)	0.00*
Ek sistem tutulumu	13 (40.6)	2 (5.6)	0.00*
Anemi (Hb<8g/dl)	26 (81.3)	4 (11.1)	0.00*
Ağır Trombositopeni (<20000/ μ l)	17 (53.1)	2 (5.6)	0.00*
Antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi	22 (68.7)	7 (19.4)	0.00*
Antifungal kullanımı	11 (34.4)	1 (2.8)	0.00*
Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm	6 (18)	1 (2.7)	0.00*
Tedavi süresi (gün) median(aralık)	12 (7-70)	9 (2-71)	0.62

*Pulmoner komplikasyon sırasında ağır nötropenisi (ANS<500 μ L) olan hastalarda, ANS>500 μ L olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunan parametreler (p<0.05)

**nötrofil sayısı <500 olanlar

*** nötrofil sayısı >500 olanlar

4.10.Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada tedavide kullanılan antibiyotikler:

Pulmoner komplikasyonların 8'inde hastalara tekli veya ikili oral antibiyotik (6'sı sefuroksim, biri amoksisilin-klavunat, birisi klaritromisin-bactrim profilaksisi), 53'ünde kombine parenteral antibiyotik, 7'inde tekli parenteral antibiyotik tedavisi (3.kuşak sefalosporin) başlandığı saptandı. Kombine antibiyotik rejimlerinde en sık kullanılan kombinasyon, 48 (%68.6) hastada kullanılan 3.kuşak sefalosporin+aminoglikozit kombinasyonu idi. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada tedavide kullanılan antibiyotikler tablo 25'de verilmiştir.

Tablo 25a.Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada tedavide kullanılan antibiyotikler

Pulmoner komplikasyon	
n:hasta sayısı	n:68 (%)
*Tekli veya 2'li oral	8 (11.8)
**Parenteral tekli antibiyotik	7 (10.3)
***Kombine parenteral tedavi	53 (77.9)
-3.KUŞAK SEF.+ AMİNOGLİKOZİT	16
-3.KUŞAK SEF.+ AMİNOGLİKOZİT+GLİKOPEPTİD	3
- KARBOPENEM.+AMİNOGLİKOZİT	2
-Antimikrobial tedaviye ekleme veya değişiklik	29
3.KUŞAK SEF+AMİNOGLİKOZİT+GLİKOPEPTİD	→ ANTİFUNGAL
↓	
***KARBOPENEM+AMİNOGLİKOZİT+GLİKOPEPTİD ve /veya ANTİFUNGAL	
(Klaritromisin+TMP/SMT) 4 HASTADA	
PIPTAZOL+AMİKASİN+Klaritromisin başlandı,	
daha sonra TMP/SMT+Oseltamivir eklendi	2

Tablo 25b. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada tedavide kullanılan antibiyotikler

Antimikrobiyal değişiklik	29 (42.6)
1-eklenen antibiyotik	24 (35.3)
- Glikopeptit	14 (20.6)
- Karbapenem	9 (13.2)
- Makrolid	6 (8.8)
- TMP-SMT	6 (8.8)
- Oseltamivir	2 (2.9)
2-eklenen antifungal	12 (25)
- Amfoterisin B	10 (14.7)
- Kaspofungin	4 (5.9)
- Varikonazol	5 (7.4)

*Tekli veya 2'li oral antibiyotiğin 6'sı sefuroksim, biri amoksisilin-klavunat, birisi klaritromisin-TMP-SMT idi.

**Parenteral tekli antibiyotik tedavisinin hepsi 3.kuşak sefalosporin idi.

***Kombine parenteral tedavisi 53 hastada uygulanmıştı. En sık olanı 16 hastada sadece 3.kuşak sefalosporin+aminoglikozit kombinasyonu kullanılmıştı. Üç hastada bu kombinasyon ile birlikte glikopeptid de başlanmıştı. İki hastada başlangıçta Karbapenem+aminoglikozit kullanılmıştı. Diğer 29 hastalara da 3.kuşak sefalosporin+aminoglikozit kombinasyonu başlanmış, 3. günde hala ateşlerinin düşmemesi üzerine kombinasyona glikopeptid, 12 tanesinde ateşlerin devam etmesi üzerine tedaviye antifungal ajan eklenmişti. Altı hastada tedaviye klaritromisin+TMP/SMT bunların 2 tanesine H1N1 virus enfeksiyonu nedeniyle Oseltamavir de eklenmişti. Dokuz hastada 3. Kuşak sefalosporinler kesilerek yerine karbapenem grubu antibiyotiklere geçilmişti. Bir hasta varikonazol ve kaspofungin, 2 hasta da varikonazol, amfoterisin B ve kaspofungin kullanıldı. Beş hastada başlanan seftazidim daha sonra karbapenem ile yer değiştirdi. Toplam 12 hasta antifungal tedavi aldı. Profilaktik veya ampirik olarak 8 hastada kullanılan flukanazol tabloda yer almamıştır.

4.11. Pulmoner komplikasyonların klinik gidiş ve prognozu:

46 hastada gelişen toplam 68 pulmoner komplikasyonun tedavi süresi 2-70 gün arasında değişmekle birlikte, ortancası 10.5 gün idi. Pulmoner komplikasyon nedeniyle lösemi tedavisine verilen ara 2-78 gün arasında değişmekle birlikte, ortancası 18.5 gün idi. 7 (%10.3) hastada pulmoner komplikasyona bağlı mortalite gelişmişti. Pulmoner komplikasyon sonrası

iyileşen 61 (%89.7) hastanın 59 (%96.7)'u sekelsiz bir şekilde iyileşirken, ikisi (%3.3) sekel bırakarak iyileşmişti. Pulmoner komplikasyonların klinik seyri tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Pulmoner komplikasyonların klinik seyri

Pulmoner komplikasyon	
Toplam sayı : 68 (%)	
Tedavi süresi (gün)	
(median / alt ve üst sınır)	10.5 (2-70)
Lösemi tedavisine ara verilme süresi (gün)	
(median / alt ve üst sınır)	18.5 (2-78)
Pulmoner komplikasyona ait mortalite	7 (10.3)
Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen	61 (89.7)
- sekel ile	2 (2.9)
Atelektazi	1 (1.5)
Restriktif akciğer hastalığı	1 (1.5)
- sekelsiz	59 (96.7)

4.12. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların değerlendirilmesi

Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların yaşları 24-131 ay arasında değişmekle birlikte, ortancası 63 ay idi ve 7 hastanın 5'i kız, 2'si de erkekti. Hastaların tanılarının 3'ünün ALL ve 4'ünün AML olduğu görüldü. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların ikisi remisyonda idi. Diğer 5 hasta ise relaps olmuşlar ve tekrar remisyona ulaşmak amacıyla verilen tedaviler (ikisi REZ, birisi İDA-FLAG, 2'si MYLOTARK ARA-C) sırasında kaybedilmişlerdi. Remisyonda iken pulmoner komplikasyon ile kaybedilen hastalardan biri AML, diğeri de ALL'li bir hastaydı. ALL'li hastada güçlendirme tedavisinin sonunda ANS 100/ μ L iken ateş, ishal, mukozit, akciğerinde yaygın raller ve hipoksemi ortaya çıkmış, takibinde de generalize konvulziyon geçirmişti. HRCT'sinde sol akciğerde hava bronkogramları içeren konsolide alanlar, sağda lobar infiltrasyon ve plörezi görülmüştü. Hasta mekanik ventilatöre bağlanmış, ancak kurtarılamamıştı. Remisyonda iken kaybedilen AML'li hastada ise konsolidasyon tedavisi sırasında ANS 0/ μ L iken öksürük, hipoksi, ishal, gastroenterit, akciğerinde krepitan raller ortaya çıkmış ve kısa sürede hastada sepsis ve multiorgan yetmezliği gelişmiş ve mekanik ventilatöre bağlanmıştı. Çekilen akciğer grafisinde lokalize pnömonik infiltrasyon ve plörezi görülmüş. Kan kültüründe de

tanımlanamayan Gr (-) m.o. üremişti. Relaps olan 3 AML’li hastanın birisi, FLAG-İDA tedavisi sırasında mekanik ventilatör gerektiren derin hipoksi ve multiorgan yetmezliği ile kaybedilmişti. Bu hastanın CT’sinde plörezi, buzlu cam görünümü ile çevrelenmiş nodüller (halo), konsolidasyon ve kavitasyon gibi fungal enfeksiyonu özellikle aspergillozisi kuvvetle düşündürülen bulgular vardı, ancak kan kültüründe staf.hemoliticus, üremişti. Relaps olup tekrar remisyona girmeyen ve çok yüklü bir kemoterapi uygulanmak zorunda kalınan 2 AML’li vaka da mediastende lenf nodları, akciğerlerinde alveolar buzlu cam dansiteleri, nodüller, konsolidasyon ve plörezi varlığında hipoksi ve solunum yetmezliği ile kaybedildiler. Kaybedilen bu AML’li hastalarda radyolojik bulgularla birlikte ateş, öksürük, hipoksemi, CRP yüksekliği ve uzun zamandır nütropenik (ANS:0) olarak hastanede yatıyor olmaları mikroorganizma gösterilememiş olsa da enfeksiyöz pnömoniye kuvvetle düşündürmekle beraber bu hastalarda biyopsi olmadan lösemik tutulum ve/veya ilaç toksisitesi de ekarte edilemez. Akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon ve CT’sinde de bilateral yama tarzında infiltrasyonlarla birlikte ateş, öksürük ve hipoksemi bulguları olan bir relaps olmuş ALL’li hastanın REZ-ALL tedavisi alırken balgam kültüründe pnömosistis karini (jiroveci) ve nazofarengial sürüntüde H1N1(+) virüsü olduğu gösterildi. Bu enfeksiyonlar iyileştikten 3 ay sonra tekrar akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar gelişen ve hipoksemi bulguları ile kaybedilen hastanın kanında galaktomannan antigeni 5,53 ng/ml bulunmuştu. Bu hastada muhtemel invaziv pulmoner aspergillozis tanısı düşünölmekle beraber daha önce geçirdiği PCP reaktivasyonu da ekarte edilememişti. Relaps olan bir diğeri ALL’li hastada plörezi ve hava bronkogramı içeren konsolide alanlar vardı. Kan kültüründe klebsiella üreyen bu hasta da sepsis ve DİK bulguları ile ex olmuştu.

4.13.Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Pulmoner komplikasyon sonrası ölen hastaların büyük kısmı (%57.1) AML, iyileşen hastaların ise büyük kısmı (%83.6) ALL hastaları idi. Lösemi tipinin AML olmasının mortalite üzerine anlamlı etkisi vardı ($p<0.05$). Pulmoner komplikasyon sonrası ölen hastaların büyük kısmı (%71.4) relaps olmuş vakalardı ve iyileşen hastalar arasında hiç relaps olan yoktu. Löseminin relaps olmasının mortalite üzerindeki etkisi anlamlı idi ($p<0.05$). Konsolidasyon ve güçlendirme tedavisi almaktayken pulmoner komplikasyon gelişmesinin mortalite üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p>0.05$). İdame tedavisi alırken veya tedavi bittikten sonra oluşan

pulmoner komplikasyonlardan kaybedilen hasta yoktu. Pulmoner komplikasyon sonrası ölen hastalarda taşipne, hipoksi ve oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon uygulanması, sağ kalan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştu ($p<0.05$). Ateş, anemi, nötropeni, ek bir organ ve sistem patolojileri ve diffuz interstisyel infiltrasyonlar ölen hastalarda daha yüksek oranda olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Pulmoner komplikasyon sonrası ölen hastalarda trombositopeni, iyileşen hastalara göre anlamlı olacak şekilde daha sık görülmekteydi ($p<0.05$). Pulmoner komplikasyon sonrası ölen hastalarda çoklu parenteral antibiyotik, antifungal kullanımı ve antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksimi de iyileşen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha sık görülmekteydi ($p<0.05$).

Özet olarak pulmoner komplikasyon oluşan hastalarda lösemi tipinin AML olması, relaps olması, takipne, hipoksi ve mekanik ventilatör gereksinimi ve trombositopeni varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Pulmoner komplikasyon olduğu sırada ölen hastalarda antifungal kullanımı ve antibiyotik tedavisinde değişiklik yapma oranı da iyileşen hastalardan yüksek bulundu.

Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özelliklerinin karşılaştırılması tablo 27’de verilmiştir.

Tablo 27a. Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	İyileşen n:61 (%89.7)	Ölen n:7 (%10.3)	p değeri
yaş (ay) (median/aralık)	57 (6-194)	63 (24-131)	0.39
cinsiyet			
erkek /kız	27/34 (44.3/55.7)	2/5(28.6/71.4)	0.20
Lösemnin tipi			
-ALL	51 (83.6)	3 (42.9)	0.02
-AML	8 (13.1)	4 (57.1)	0.00*
-Karışık	2 (3.3)	0 (0)	0.85
Lösemnin remisyon durumu			
-Remisyonda	54 (88.5)	2 (28.6)	0.00
-Remisyonda değil	12 (19.7)	0 (0)	0.00
- Tedavinin başında	7 (11.5)	0 (0)	0.00
-Relaps	0 (0)	5 (71.4)	0.00*
Tedavi aşamaları			
-Tedavi başlamadan önce	6 (9.8)	0 (0)	0.00
-İndüksiyon	7 (11.5)	0 (0)	0.23
-konsolidasyon&güçlendirme	36 (59)	2 (28.6)	0.82
-İdame	9 (14.8)	0 (0)	0.56
-Tedavi bittikten sonra	2 (3.3)	0 (0)	0.00
-KİT sonrası	1 (1.6)	0 (0)	0.00
Semptom ve fizik m.bulguları			
-Ateş	32 (52.4)	6 (85.7)	0.13
-Taşipne varlığı	12 (19.7)	7 (100)	0.00
-Oksijen gereksinimi	7 (11.5)	7 (100)	0.00
-Mekanik ventilasyon gereksinimi	1(1.6)	4 (57.1)	0.00*
-Ek organ ve sistem patolojileri	10 (16.4)	5 (71.4)	0.10

Tablo 27b. Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özelliklerinin karşılaştırılması

Hematolojik bulgular			
-Anemi varlığı (hb<8 g/dl)	26 (42.6)	4 (57.1)	0.46
-Ağır Trombositopeni varlığı	13 (21.3)	6 (85.7)	0.00*
-Nötropeni varlığı	42 (68.8)	6 (85.7)	0.10
-Ağır nötropeni	26 (42.6)	6 (85.7)	0.17
Tedavi			
-Oral (tekli veya ikili)	8 (13.1)	0 (0)	0.00
-Tekli parenteral	10 (16.4)	0 (0)	0.00
-Çoklu parenteral	43 (70.5)	7 (100)	0.15
-Antifungal kullanımı	8 (13.1)	6 (85.7)	0.00*
-Antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi	19 (31.1)	6 (85.7)	0.02*

*Pulmoner komplikasyon ile ölen olgularda iyileşen olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulunan parametreler (p<0.05)

5. TARTIŞMA

Akciğerler anatomik yapısı ve fonksiyonları itibarı ile hava ve kan dolaşımı yoluyla birçok patojen ajanın kolaylıkla ulaşabileceği organlardır. Burada bulunan pulmoner makrofajlar ve buraya göç eden nötrofiller bu ajanlara karşı savunmada büyük rol oynarlar. Akut lösemilerde kemoterapi veya Kİ infiltrasyonu sonucu oluşan ağır nötropeni nedeni ile buraya ulaşan patojenlere gerekli immün yanıt verilemediğinden akciğerlerde ciddi enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Hatta immün sistemi normal olan kişilerde enfeksiyona neden olmayan mikroorganizmalar mantarlar, PC gibi birçok endojen ajan da immün sistemi baskılanmış kişilerde patojen hale gelerek akciğerlerde fatal olabilen fırsatçı enfeksiyonlara yol açarlar (7,9,46). Ayrıca lösemnin kendisi de doğrudan doğruya akciğerleri infiltre edebileceği gibi timus ve mediastinal lenf bezlerini de infiltre ederek plöreziye ve/veya akciğerlerin kollabe olmasına neden olabilir (11,12,14,22,103). Trombositopeni ve kanama diatezi, alveolar kanamalara yol açabilir (1,130). Diğer taraftan kemoterapide kullanılan ilaçlar ve radyoterapi de akciğerlerde toksisiteye neden olabilir (38,39,116,117,130) . Sonuç olarak akut lösemilerde tanı, tedavi ve takip süresince pulmoner komplikasyonlar sıkça görülmekte olup bazen fatal sonuçlar doğurmaktadır. Lösemili hastalarda pulmoner komplikasyon görülme sıklığının yapılan çeşitli çalışmalarda %30-50 arasında olduğu, KİT yapılan hastalarda bu sıklığın %60'lara vardığı bildirilmiştir (1-6,42,44). Biz çalışma grubumuza giren 116 akut lösemili hastadan 46 tanesinde 68 adet pulmoner komplikasyon olduğunu gördük. Çalışmamızda bulduğumuz pulmoner komplikasyon sıklığı (%58.6) literatüre göre biraz yüksekti. Bu durum tedavi başlamadan ve tedavi bittikten sonra bile gelişen enfeksiyon kökenli olan ve olmayan, tüm pulmoner komplikasyonların çalışmamıza dahil edilmesi ile ilgili olabilir. Çalışma grubumuzda 6 tane T hücreli ALL'de tedavi başlamadan mediastinal genişleme ve timus hiperplazisi mevcuttu. T hücreli ALL'ler genellikle timus hiperplazisi ve mediastinal genişleme ile başvururlar (22). Biz bunları da pulmoner komplikasyon olarak kabul edip etmemekte tereddüt ettik. Ancak bu hastalardan birinde ileri derecede hiperplazik olan timusun brachiosefalik arteri tamamen sarması kalbi ve ana vasküler yapıları sola itmiş olması sonucunda hastada plevral efüzyon gelişmiş ve sağ akciğer tamamen kollabe olmuştu. Bu nedenle biz bu vakaları ve 3 hastada tedavisi bittikten sonra görülen pnömonileri de pulmoner komplikasyon olarak çalışmamıza dahil ettik. Lösemileri alt gruplarına ayırdığımızda ALL'lerde pulmoner komplikasyon görülme sıklığının AML'lerden (%59.3 ve %57) anlamlı olarak farklı olmasa da biraz daha yüksek olduğu görüldü. AML'lerde tedavi daha zor ve daha yüksek dozlarda kemoterapiye

gereksinim olduğundan literatür ile uyumsuz (12,15,24) olan bu beklenmedik bulgunun bizim çalışma grubumuzdaki 21 AML'nin %38'inin promyelositik lösemi (AML-M3) olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü AML-M3'de hematopoezin geç evresinde (promyelositlerde) bir diferansiyasyon bozukluğu vardır ve bu hücreler retinoik asit tedavisi ile diferansiye ettirilerek diğer AML tiplerinde olduğu kadar yoğun kemoterapiye gereksinim göstermezler (15,26,27). Specchia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada AIDA tedavi protokolü alan AML-M3'lü vakalarda pnömoni insidansını diğer AML'li hastalardan daha düşük bulmuşlar (4). Bizim çalışma grubumuzda olan promyelositik lösemilerde AIDA tedavi protokolü almakta olup bu hastaların hiçbirinde pulmoner komplikasyon görülmemiştir. Çalışma grubumuzdaki promyelositik lösemili 8 hastayı hariç bırakırsak, diğer AML'lerde pulmoner komplikasyon sıklığının %92'ye yükseldiğini görmekteyiz.

Pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı lösemi tedavisinin evrelerine göre farklılık göstermektedir. Örneğin hastanın tam remisyonda olduğu idame aşamasında tedavinin yoğunluğundaki azalmaya paralel olarak nötropeni görülme sıklığının, şiddet ve süresinin de azalması nedeni ile pulmoner komplikasyon görülme sıklığı daha düşüktür. Halbuki lösemnin başında ve indüksiyon tedavisi sırasında hasta henüz remisyona girmediğinden trombositopeniye bağlı kanamalar ve nötropeniye bağlı enfeksiyonların sık görüldüğü bildirilmiştir (3,11,12,43). Ayrıca bu dönemde bizim çalışma grubumuzda da olduğu gibi timus hiperplazisi veya yüksek BK'ye bağlı pulmoner lökostatiz, hiperlökositik sendrom veya pulmoner hücre yıkım pnömopatisi de görülebilmektedir (11,22,24,10,99,103,106). Ancak son yıllarda kullanılan tedavi protokollerinin konsolidasyon&güçlendirme evreleri de oldukça yoğundur. Bu evre, kemik iliği baskılaması sonucunda oluşan ağır nötropeni, kümülatif pulmoner ve sistemik toksisitenin de etkisi ile başta fırsatçı enfeksiyonlar olmak üzere pulmoner komplikasyonların oluşumuna çok açıktır (3,11,12). Bizim çalışmamızda da pulmoner komplikasyonların büyük çoğunluğu konsolidasyon evresinde oluşmuştur. Bu dönemde pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı tedavi başlamadan önce, indüksiyon ve idame tedavi evrelerindeki kadar anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizimle aşağı yukarı aynı tedavi protokolünü kullanan Erdur ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da pulmoner komplikasyonların en sık görüldüğü tedavi evresinin konsolidasyon olduğu bildirilmiştir (2). Aslında çalışmamızda mortaliteye neden olan pulmoner komplikasyonların çoğu relaps olan hastalarda tekrar remisyonun sağlanmasına yönelik olarak verilen çok yoğun kemoterapi protokolleri sırasında görülmüştür. Ancak relaps olan vakaların sayısı az olduğundan relaps sırasında pulmoner komplikasyon gelişme sıklığı konsolidasyon evresinden çok düşük olarak bulunmaktadır.

Başta da belirtildiği gibi akut lösemilerde pulmoner komplikasyon, akciğer enfeksiyonları yani pnömoniler olabileceği gibi enfeksiyon kökenli olmayan pulmoner olaylar da görülebilir (5-10,46,48). Bunların dağılımı ile ilgili literatürde değişik rakamlar bildirilmiştir. Chaoui ve arkadaşları 65 akut lösemili erişkin hastada oluşan pulmoner komplikasyonların %34'ünün enfeksiyona bağlı, %16'sının enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olduğunu, %21 hastada ise etyolojiyi sınıflandıramadıklarını bildirmişlerdir (5). Yaşları 2-76 arasında değişen hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada ise oluşan pulmoner komplikasyonların %60'ının pulmoner enfeksiyon olduğu rapor edilmiştir (6). Genellikle akut lösemili çocuk hastalarda görülen pulmoner komplikasyonların çoğu akciğer enfeksiyonlarıdır. Erdur ve arkadaşlarının 163 akut lösemili hastada yaptıkları çalışmada da pulmoner komplikasyonların %92.4'ünün enfeksiyon kökenli olduğu görülmüştür (2). Benzer biçimde bizim çalışmamızda da pulmoner komplikasyonların %85'ini akciğer enfeksiyonları yani pnömoniler oluşturuyordu. Çalışmamızda görülen enfeksiyon dışı nedenlere bağlı pulmoner komplikasyonlar daha çok tedavi başlamadan veya indüksiyon tedavisinin hemen başında oluşan pulmoner olaylardı. Bunların çoğunluğunu bir vakada plörezi ve akciğerde kollapsa neden olan timus hiperplazisi ve mediastinal genişlemeyle gelen T hücreli ALL'ler oluşturuyordu. Bir vakada da KİT'e hazırlık aşamasında kullanılan TVI'na bağlı olduğu düşünülen interstisyel pnömoni ve restriktif akciğer hastalığı gelişti. TVI yapılan hastaların %5-25'inde 3 hafta veya daha sonra gelişen bir pulmoner toksisitede genellikle CT'de akciğerlerin paramedial ve apikal bölgelerinde parahiler konsolidasyon ve buzlu cam opasiteleri görülür (8,24,43,98,117,138). Bizim hastamızda da TVI'ndan 9 ay sonra akciğerlerinde bilateral yama tarzında buzlu cam opasiteleri ve interstisyel pnömoni gelişmişti. Çalışmamızda görülen bir diğer enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonda BK>100000/ μ L olan bir AML'li hastada ortaya çıkan pulmoner hücre yıkım (lisis) pnömopatisi idi. Pulmoner lökostat ve hücre yıkım pnömopatisi AML'de BK>100000/ μ L olarak gelen hastalarda tanımlanmış enfeksiyon dışı bir pulmoner komplikasyonlardır. Pulmoner lökostat, blastlarla infiltre olan pulmoner arteriol ve kapillerlerin distansiyona uğramasıdır. Bazen radyolojik olarak akciğer ödemi ile uyumlu görünüm ortaya çıkar. Kemoterapi başlayınca bu myeloblastların yıkıma uğraması sonucunda pulmoner arteriol ve kapillerler içinde biriken parçalanmış hücre agregatları trombüse ve infaktlara, hemoraji, interstisyel ödem ve diffuz alveoler hasara yol açar. Hastada radyolojik görüntüleme bilateral hava bronkogramları içeren yama tarzında infiltrasyonlar ve ARDS ile uyumlu bir tablo ortaya çıkar (10,98,101,103,106). Bizim tedavi başlamadan önce hiçbir semptomu olmayan hastamızda tedavi başladıktan sonra BK'nin düşmeye başladığı ilk 48 saat içinde ağır hipoksi, solunum sıkıntısı ve akciğer grafisinde plörezi ve bilateral yama tarzında

infiltrasyonların ortaya çıkması ve bu bulguların alkali-hidrasyon ve azaltılmış dozlarda verilen kemoterapi ve heparin tedavisi ile düzelmesi kuvvetle pulmoner hücre yıkım (lisis) pnömopatisi tanısını düşündürmektedir. Ancak bu hastada biyopsi tanısı olmadığından ve diffüzyon/perfüzyon sintigrafisi de çekilmediğinden pulmoner hücre yıkım (lisis) pnömopatisi ile birlikte sık görülen pulmoner trombüslerin varlığını gösteremedik (10,101,103,106).

Çalışmamızda görülen pulmoner komplikasyonların iki tanesi enfeksiyon dışı veya enfeksiyon kökenli olarak sınıflandırılmamıştı. Relaps olup tekrar remisyona girmeyen ve çok yüklü bir kemoterapi uygulanmak zorunda kalınan bu 2 AML'li hastanın CT'lerinde mediastende lenf nodları, akciğerlerinde alveolar buzlu cam dansiteleri, nodüller, konsolidasyon ve plörezi vardı. Bu hastaların ikisi de hipoksi ve solunum yetmezliği ile kaybedildiler. Kaybedilen bu iki hastada radyolojik bulgularla birlikte ateş, öksürük, hipoksemi, CRP yüksekliğinin varlığı ve hastaların uzun zamandır nötropenik (ANS:0) olarak hastanede yatıyor olmaları mikroorganizma gösterilememiş olsa da enfeksiyöz pnömoniyi kuvvetle düşündürmekle beraber bu hastalarda biyopsi yapılamadığından lösemik tutulum ve/veya ilaç toksisitesi de ekarte edilemez. Çünkü lösemik infiltrasyonun kendine özgü spesifik bir radyolojik bulgusu yoktur. Ancak lösemiden ex olan hastaların %31-66'sında otopside pulmoner fokal veya diffüz parankimal, endobronşiyal, peribronşiyal ve plevral lösemik infiltrasyon olduğu gösterilmiştir. Bunların radyolojik görüntüsü plevral kalınlaşma, interlobüler septalarda belirgin kalınlaşma, peribronşiyal veya random olarak dağılmış nodüller, buzlu cam şeklinde opasiteler ve hava bronkogramları içeren veya içermeyen konsolide alanlar gibi çok heterojen olup bunların çoğunu enfeksiyona bağlı pnömonilerde de görmekteyiz (127,136-138). Ayrıca kullanılan sitotoksik ilaçların ve radyoterapinin de akciğer hasarına neden oldukları bilinmektedir (136, 137). Bu hastalar önce AML-BFM, sonra relaps olunca FLAG-IDA, bununla da remisyona sağlanamayınca Mylotarc-ARA-C tedavisi almışlardı. Burada ARA-C çok yüksek ve tekrarlayan dozlarda kullanılmıştır. Ara-C, fludarabin ve Mylotarc ciddi pulmoner toksisite yapabilen kemoterapodik ilaçlardır (38,113-115,144). Bu hastalarda görülen konsolide alanlar, interstisyel infiltrasyon ve buzlu cam görünümü, ilaç toksisitesi, enfeksiyon veya lösemik infiltrasyona bağlı olabileceği gibi ikisi veya üçünün birlikteliği de mümkün olabilir (24,113-115,136,138). Aslında çalışma grubumuzda lösemileri remisyona girmeyen ve ex olan diğer vakaları pulmoner komplikasyondan ex olmuş değil, löseminin progresyonundan veya sepsisten ex olmuş kabul ederek pulmoner komplikasyonlar içine dahil etmedik. Ancak akciğerlerinde yukarıda belirtildiği gibi radyolojik bulguları olan ve derin hipoksi ile kaybedilen bu 2 hastanın ve yine

relaps olup FLAG-IDA tedavisi almakta iken akciğerinde buzlu cam görüntüsü ile çevrili nodülleri (halo) ve sonradan kaviteleşme görünümü olan ve bu bulgularla ex olan bir hastanın pulmoner komplikasyon ile kaybedildiğini düşünüyoruz.

Ateş, öksürük, takipne, solunum sıkıntısı, hipoksemi, akciğer oskültasyonunda ral duyulması gibi bulgulardan en az birisinin varlığı ile birlikte akciğer grafisi veya CT'de infiltrasyonu olan ve bu bulguları başka bir nedene dayandırılmayan hastalarda enfeksiyon kökenli pnömoninin varlığı olduğu kabul edildiğinde (1,2,3,55) çalışma grubumuza giren hastaların %85'inin enfeksiyon kökenli pnömoniler olduğu görülmüştür. Literatürde yapılan çalışmalarda hematolojik malignansiden ex olan hastaların %90'ında otopside akciğer enfeksiyonu tesbit edildiği ve ancak bunların %40'ına hasta canlı iken tanı konulabildiği bildirilmiştir (48). Erdur ve arkadaşları lösemili çocuklarda gelişen pulmoner komplikasyonların %92.4'ünün akciğer enfeksiyonları olduğunu bildirmişlerdir (2). Erişkin hastalarda enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyon görülme oranı biraz daha yüksektir. Pediatri literatüründe akut lösemilerde pnömoni görülme sıklığının %17.2-34, erişkinlerde %23.8-46 olduğu bildirilmiştir (1-6). Nötropenik dönemde pnömoni gelişen hastalarda baskılanmış inflamatuvar yanıt nedeniyle semptomlar ve fizik inceleme bulguları görülemeyebilir (2,3,49).

Çalışmamızda pulmoner komplikasyon ortaya çıktığı sırada hastaların %91'inde solunum sistemine ait semptom ve fizik muayene bulgularından en az biri mevcuttu. Radyolojik olarak saptanan infiltrasyonların yanı sıra bu grupta en sık görülen semptom ve fizik muayene bulgusu ateş, öksürük ve oskültasyonda duyulan raller idi. Pulmoner komplikasyonların %20.6'sında (19 hasta) takipne, %16.2'sinde (11 hasta) hipoksi mevcuttu ve bu hastalardan 5 tanesinde mekanik ventilasyon gereksinimi olmuştu. Erdur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %17.7'sinde hipoksemi %16.5'unda takipne olduğu bildirilmiştir (2). Çalışmamızda 6 hastanın ateş dışında semptomu yoktu ve fizik muayene bulguları normaldi, ancak bu hastaların takibinde radyolojik bulguları ortaya çıktı. Katz JA ve ark. yaptığı bir çalışmada nötropenik dönemde radyolojik olarak pnömoni gösterilen sekiz maligniteli çocuğun beşinin semptomatik olduğu gösterilmiştir (145). Bir başka çalışmada Renoult E ve ark. febril nötropeni atağının yalnızca sekizinde pnömoni saptamış, pnömoni gelişen sekiz maligniteli çocuğun yedisinde solunum sistemine ait semptom veya fizik inceleme bulgularının var olduğunu bulmuş, asemptomatik febril nötropenili hastalarda rutin olarak akciğer grafisi çekilmesinin gereksiz olduğunu ifade etmişlerdir (146). Bu veriler doğrultusunda nötropenik dönemde pnömoninin öncelikle

solunum sistemine ait semptom veya fizik inceleme bulguları olan hastalarda araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

Akut lösemili çocuklarda pulmoner enfeksiyonlara ek bir başka organ veya sistem etkilenmeleri eşlik edebilmekte ve hastalığın ciddiyeti ile kötü prognozun göstergesi olabilmektedir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonların kolaylıkla sistemik olarak yayılabilmesi, kanama diyatezi, antikanser ve antimikrobiyal kemoterapinin organlar üzerine toksik etkileri bu duruma yol açan faktörlerdir (7,48,49,76). Erdur ve ark.nın yaptığı çalışmada 79 pulmoner komplikasyondan 12 tanesinde (%15) akciğer dışı organ veya sistemlerde patolojik bulgu saptadıklarını bildirmişlerdir (2). Bizim çalışmamızda ise 68 pulmoner komplikasyondan 15'inde (%22) solunum sistemi dışındaki sistem veya organlara ait patolojik bulgu saptanmıştı. Hastalarımızda da en sık görülen ek organ veya sistem tutulumları kullanılan ilaçlara bağlı akut karaciğer fonksiyonlarında yükselme, gastroenterit, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve konvülsiyon şeklinde idi. Bir çalışmada pnömoni gelişen lösemili hastalarda kan üre azotu yüksekliğinin pnömoniye bağlı mortalitedeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145). Bizim çalışmamızda da kan üre azotu yüksekliği görülen 7 hastanın 5 'inde pulmoner komplikasyona bağlı mortalite gelişmişti. Çalışmamızda ayrıca, ek başka bir organ veya sistem tutulumu pulmoner komplikasyondan ölen hastaların %71.4'ünde, iyileşen hastaların ise %16'sinde saptandı ve mortalite ile ilişkili bulundu.

Akciğer enfeksiyonu düşünülen ve bağışıklık yetmezliği olan her hastadan kan kültürü alınmalıdır, ancak üreme %10'un altındadır (9,41,48,49,76). Enfeksiyon kaynağı olabilecek vücut sıvılarından ve mümkünse biyopsi materyallerinden de kültürler yapılmalıdır. Kan, balgam, BAL, endoskopik olarak elde edilen bronşial sekresyonlar, torasentez mayii'den alınan örneklerden kültürler ve mikroskopik inceleme yapılır (67-70). Ancak pulmoner komplikasyon gelişen akut lösemili çocuklarda sık görülen nötropeni, trombositopeni ve kanama diyatezi varlığı ile genel durum bozukluğu tanıya yönelik invaziv girişimlere çoğu zaman engel oluşturmaktadır. Mikrobiyolojik tanı yöntemlerinde kullanılan invaziv girişimler çalışma grubumuzda sadece 3 hastaya yapılabilmiş olup bir hastada BAL, iki hastada da torasentezle örnek elde edilebilmiştir. Her hastadan kan kültürü alınmakla birlikte pulmoner komplikasyonların sadece 12 tanesinde mikroorganizma üremesi olmuştur. Bunlardan Staf. Hominis, Staf.Hemoliticus gibi KNS'ların kan kültüründeki üremeleri kontaminasyon olabileceği gibi bazen bu mikroorganizmaların da immunosuprese hastalarda akciğer enfeksiyonu yaptığı da görülmüştür (38,39,40,44,45,95). Ancak iki hastamızın da klinik ve radyolojik bulguları daha ağır bir pnömoniyi, hatta birinde invaziv mantar pnömonisini düşündürdüğünden bu hastalarda esas etkenin kan kültüründe üreyen KNS'lar olduğunu

düşünmüyoruz. Bunun dışında birer vakanın kan kültüründe Klebsiella, S.Aureus, Enterococcus fecalis, ESBL(+) E.coli, tanımlanamayan Gr (-) m.o. üremesi görüldü. Bir vakada kanda serolojik olarak ve PCR ile CMV(+) liği, 2 olguda PC Antijeni, 2 olguda da nazofaringial sürüntüde H1N1 virusu gösterildi ki, bu olguların klinik ve radyolojik bulguları da mikrobiyolojik tanıları ile uyumlu idi. Ancak ESBL(+) E.coli üreyen hastanın CT'sinde halo işareti ve tekrarlayan CT'sinde ortaya çıkan hava-hilal işareti fungal pnömoniyi düşündürmekte olup, kan kültüründeki ESBL(+) E.coli üremesinin fungal pnömoniyeye eşlik ettiği düşünülmüştür. Çalışmalarda pnömoni gelişen lösemili hastaların %30-50'sinde birden fazla bakterinin etken olarak üretildiği bildirilmektedir (6,95). Bugün artık aspergillozis tanısında Galaktomannan ölçümünün sensitivitesi %80-100 arasında olduğu bildirilmekte ve pozitifliği klinik veya radyolojik bulgu ile birlikte aspergillozis pnömonisi için preemtif tedavi başlama endikasyonu olarak kabul edilmektedir (57,73,74,76). Bizim kliniğimizde son bir yıldır yapılmakta olduğundan çalışma grubumuza giren hastalarda bu ölçüm sadece birkaç hastada yapılmış ve akciğerinde yama tarzında infiltrasyonlar gelişen ve hipoksemi bulguları ile kaybedilen bir hastanın kanında galaktomannan antijeni 5,53 ng/ml bulunmuştu. Bu hastada muhtemel invaziv pulmoner aspergillozis tanısı düşünülmekle beraber daha önce geçirdiği PCP reaktivasyonu da ekarte edilememişti. Literatürde lösemili hastalarda pulmoner komplikasyon sırasında etken mikroorganizmayı üretme oranları %5-45 arasında bulunmuştur (1-6,44,48). Bizim çalışma grubumuzda pnömonili hastaların çok azında etken ajanın saptanabildiğini görüyor ve mikrobiyolojik tanı yöntemlerimizin yetersiz olduğunu ve gerek materyal elde etme, gerekse laboratuvar çalışma tekniklerimizi geliştirmemiz gerektiğini düşünüyoruz. Galaktomannan ölçümünün de bundan sonra aspergillozis tanısı yönünden hastalarımıza önemli katkısı olacağına inanıyoruz.

Çalışmada pulmoner komplikasyon gelişen hastaların akciğer grafisinde lokalize/yama tarzında infiltrasyon 47 (%69.1), diffüz/interstisyel infiltrasyon 8 (%11.8), plevral effüzyon 10 (%13.7) pulmoner komplikasyonda görüldü. Hildebrand ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 68 pulmoner infiltrasyonlu hastadan %82'sinde fokal yama tarzında, %35'inde diffüz interstisyel infiltrasyon görüldüğünü bildirmişlerdir (38). Febril nötropenili hastalarda bozulmuş inflamatuvar yanıtın radyolojik bulguları gizleyebileceği, bu nedenle normal akciğer grafisinin pnömoni tanısını ekarte etmediği bildirilmiştir (145-147). Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmeyen hastalarda, tanı sürecinde konvansiyonel göğüs radyografisinin pulmoner infiltrasyonunu tanıma olasılığı %10 iken, bilgisayarlı tomografinin en az %50-60'dir (145 -147). Bununla birlikte akut lösemili olup pulmoner komplikasyon nedeniyle yoğun bakım gereksinimi gösteren 89 çocuk ve erişkin hasta üzerinde yapılan bir

çalışmada bu hastaların %82'sinin nötropenik olduğu, hastaların yalnızca birisinde akciğer grafisinin normal bulunduğu da bildirilmektedir (6). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da pulmoner komplikasyon gelişen nötropenik hastaların büyük bir kısmının akciğer grafisinde infiltrasyon saptandı. Bu hastaların sadece %5 'inde akciğer grafisi normaldi. Bu durum inflamasyon oluşumunda nötrofillerin dışında makrofajların, kimyasal mediyatörlerin, sitokinlerin ve vasküler geçirgenlik değişikliklerinin de etkili olmasına bağlandı (7,8). Toraks BT incelemesinin nötropenik hastalarda infiltrasyonu erken belirleme veya ekarte etmede daha değerli olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (47-49,145-147). BT veya HRCT'de en sık saptanan patoloji buzlu cam görünümü, konsolidasyon ve nodüllerdir (46-49). Bizim çalışma grubumuzda da en sık rastlanan BT veya HRCT bulgusu konsolidasyon, buzlu cam görünümünde opasiteler ve alveoler dansite artımı idi. Chaoui ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut lösemili hastalarda, birden fazla pulmoner infiltrasyonun artmış mortalite ile ilişkili olabileceğini bulunmuştu (5). Bizim çalışmamızda da CT'lerinde birden fazla infiltrasyon olan 7 hastadan 3 tanesi ex olmuştur. BT görüntülerinde buzlu cam dansitesi ile çevrili nodül (halo belirtisi), 1 cm'den büyük makronodül, konsolide alan içinde kaviter lezyon, hava hilali şeklinde kaviteleşme angioinvasiv pulmoner aspergillozun erken bulgusu olabilir (15,39,46,47,51,52,91). Bizim çalışma grubumuzda CT'de halo ve kaviter lezyon görülen ve radyolojik bulguları fungal pulmoner enfeksiyon özellikle aspergillozis için tipik olan 2 vaka vardı ki; bu iki hastada mikrobiyolojik kanıt olmadığından klinik ve radyolojik bulgularla olası pulmoner fungal enfeksiyon, 3. bir hastamız ise klinik ve radyolojik bulgulara ilave olarak galaktomannan pozitifliği ile muhtemel pulmoner aspergillozis tanısı almıştı. Bağışıklığı kırılmış hastalarda İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFIs)'ın tanısı için bir uzlaşma sağlanmıştır. Bu uzlaşma raporuna göre **Kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyonlar** için muköz membranlar dışında dokulardan histopatolojik veya sitolojik tanı veya idrar, sinus ve muköz membranlar dışında normal veya klinik ve radyolojik olarak enfeksiyonla uyumlu bölgeden steril olarak alınan örnekte üreme olması (pozitif kültür) gereklidir. **Muhtemel invaziv fungal enfeksiyonlar** için nötropeni, ateş gibi hosta ait kriterlerinden en az biri ve bir mikrobiyolojik kriter ile birlikte 1 major (radyolojik) veya 2 minör klinik kriter olması, **olası invaziv fungal enfeksiyonlar** için hosta ait kriterlerinden en az biri ile birlikte bir mikrobiyolojik kriter veya 1 major (veya 2 minör) klinik kriter olması gerekir (58). Hastalarımıza invaziv girişimler yapılamadığından lezyondan steril olarak materyal elde edilip histopatolojik olarak veya kültür ile tanı konulamadığından kanıtlanmış fungal enfeksiyon çalışma grubumuzda hiç yoktu, ancak yukarıdaki 2 vaka olası pulmoner fungal enfeksiyon, 3. hastamız ise klinik ve radyolojik bulgulara ilave olarak galaktomannan

pozitifliği ile muhtemel pulmoner aspergillozis tanısı almıştı. Halbuki bu iki vakayla birlikte 12 hastaya mantar enfeksiyonuna yönelik tedavi verilmişti. Bunun nedeni bu hastaların uzun süredir ağır febril nötropenilerinin olması ve/veya ağır klinik bulgularının kullanılan geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen düzelmemesi üzerine tedaviye ampirik olarak antifungal ajanların eklenmesidir. İnvaziv pulmoner aspergillozisli hastaların %96'sında ilk 3 günde halo görüntüsü ortaya çıkar. İlk 7 gününde klinik düzelme olsa bile radyolojik olarak lezyonda büyüme görülür. Nötropenin düzelmeye başladığı zaman da konsolide alan kaviteleşmeye başlar. 7-14. günlerde ortaya çıkan hava hilali görüntüsü aspergilloz tanısını kuvvetle düşündürür (47,52-54,56,57). Belki de bizim diğer fungal enfeksiyon düşünerek tedavilerine ampirik olarak antifungal eklediğimiz hastalarımızda CT çekimlerinin zamanlaması nedeni ile radyolojik olarak tipik fungal enfeksiyon bulgularını yakalayamamış olabiliriz. Diğer taraftan halo görüntüsü ve hava hilali şeklinde kaviteleşme aspergillozise spesifik değildir. Candida, CMV, Nocardia, actinomyces, HS pnömonisi ve pulmoner hemorajilerde de görülebilir. Bir çalışmada kesin candida ve aspergillus tanıları olan vakaların radyolojik bulguları karşılaştırılmış halo, buzlu cam opasitesi, kaviteleşme ve nodül görülme sıklığı açısından her iki grup arasında bir fark olmadığını, yalnız aspergillus pnömonilerinde konsolidasyonların daha sık ve nodüllerinde centrilobuler dağılımlı olduğunu, candida pnömonisinde ise nodüllerin random dağıldığını görmüşler ve halo işareti veya kavitelelerin ayırıcı tanıda kullanılamayacağı sonucuna varmışlardır (45,52). Bu nedenle bizim çalışma grubumuzda da bazen bir hastaya pulmoner aspergillozis mi yoksa candida enfeksiyonu mu tam olarak ayırt edilemediğinden 2 antifungal (Varikonazol+ Caspofungin veya Ambizom) birden kullanılmıştı. Uzun süreli nötropeni ve kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler gibi risk faktörleri, tanının zorluğu, tedavide gecikmesi halinde yüksek mortalite nedeniyle antifungaller genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Ancak bu ilaçlar pahalı ve toksisiteleri yüksek olan ilaçlardır. Bu nedenle hangi aşamada antifungallerin başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Genel görüş üç ile beş gün içerisinde geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalara antifungal başlanması şeklindedir (148-150). Çalışmamızda bu bilgiler ile uyum gösterecek şekilde hastalara ampirik geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi olarak sefalosporin ve amikasin başlandığı, tedaviye 72 saat içinde yanıtızlık durumunda hastanın klinik özelliklerine MRSA, P. carini ve fungal etkenlere yönelik eklemelerin yapıldığı görüldü.

Çalışma grubumuzda görülen pulmoner komplikasyonların 14'ünde (%19.2) hastaların hipoksemi nedeniyle oksijen tedavisi aldığı ve bunların 7 tanesinin pulmoner komplikasyon sırasında kaybedildiği görüldü. Bu 14 pulmoner komplikasyondan beş (%7.4) tanesinde

hastanın mekanik ventilasyona gereksinimi gösterdiği ve mekanik ventilasyon gereken hastalardan yalnızca birisinin iyileşebildiği görüldü. Yoğun bakımda yeterli tanı ve tedavi olanakları olsa bile, hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım gereksinimi günümüzde halen kötü prognoz ile ilişkilidir. Literatürde de yoğun bakım veya mekanik ventilasyon gereksinimi gösteren lösemili hastalarda mortalite oranı %70-90 olarak bildirilmektedir (151-154). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde mortalite oranı hipoksemi bulguları nedeniyle oksijen tedavisi gereken hastalarda %100, mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda %87.5, olarak bulundu. Bu veriler doğrultusunda akut lösemili pnömoni gelişen çocuklarda oksijen ve mekanik ventilasyon gereksiniminin yüksek mortalite riskinin önemli bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşıldı.

Lösemili çocuklarda akciğer enfeksiyonlarının ortaya çıkması ve prognozunda en önemli etken ağır nütropenin varlığı ve süresi olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda nötrofillerin fonksiyonları da bozulmuştur. Dolayısıyla fagositoz ve mikroorganizmaların uzaklaştırılması yeterli düzeyde olamamaktadır. Bağışıklık yetmezliği olan bu çocuklarda fırsatçı etkenler ile oluşan enfeksiyonlar sık görülmekte, tüm enfeksiyonlar gibi pnömoniler de kolaylıkla yayılım gösterebilmekte, hızla solunum yetmezliğine ilerleyebilmekte, hastalığın tedavisi ve kontrolü zor olup uzun zaman alabilmektedir (6,38,46,48). Bazen hızlı ve uygun tedaviye rağmen mortalite engellenememektedir. Yapılan bir çalışmada nütropenik sepsis nedeniyle remisyonda iken kaybedilen, akut lösemili beş çocuktan üçünde üreyen mikroorganizmanın duyarlı olduğu antimikrobiyal tedaviye erken dönemde başlanmasına ve yeterli destek tedavi verilmesine rağmen mortaliteye engel olunamadığı bildirilmektedir (152). Bizim çalışma grubumuzda pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %13'ünde de orta derecede, %47'sinde ağır nütropeni olup, ağır nütropeni hastaların %13.2'sinde 7-14 gün arasında, %11.8'inde 15 günden uzun sürmüştü. Pulmoner komplikasyon bulguları ile kaybedilen toplam 7 hastamızın 5 tanesinde nütropenik kalma süresi 15 günün üzerindeydi. Ancak bizim çalışmamızda ağır nütropenik olan hastalarda enfeksiyöz kökenli olmayan pulmoner komplikasyonların, ağır nütropenik olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (%21.9-%2.8, $p<0.05$). Bunun nedeni timus hiperplazisi ile başvuran 6 tane T hücreli ALL'nin ve tedavinin başında pulmoner hücre yıkım pnömopatisi gelişen AML'li olgunun çalışma grubumuzda yer almasıydı. Bu hastalarda tedavinin başında yukarıda bahsedilen enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonlar geliştiği sırada kemik iliği ve periferik kanları silme blast olduğundan ağır nütropeni mevcuttu. Tedavi aşamalarına bakıldığında, ağır nütropenik hastalarda tedavi başlamadan önce ve relaps olan hastalarda pulmoner komplikasyon gelişme oranı, ağır nütropenisi olmayanlardan anlamlı derecede

yüksekti. Bunun nedeni de yukarıda belirttiğimiz gibi tedavi başlamadan önce veya tedavinin hemen başında olduğu gibi yine relaps olan hastalarda da kemik iliğinin blastlarla infiltrasyon olması ve normal hücre yapımı olmamasından dolayı bu hastaların ağır nötropenik olmaları idi. Çalışmamızda ağır nötropenik hastalarda ateş, hipoksemi, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ek sistem tutulumu, anemi (Hb<8g/dl), ağır trombositopeni (<20000/mm³), antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, antifungal kullanımı ve pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm ağır nötropenik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti. Hastalarda ağır nötropeni ya kemoterapinin kemik iliğini baskılaması sonucunda ya da relaps olan hastalarda blastların tamamen kemik iliğini infiltrasyon etmesi ve normal hematopoezisin ortadan kalkması sonucunda gelişir. Tabii bu durumlardan myeloid serinin yanı sıra eritrosit ve trombosit yapımı da etkileneceğinden ağır nötropenik hastaların genellikle trombositopeni ve anemisi de olduğu literatürde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (38,48). Yapılan bir başka çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi pulmoner komplikasyon nedeniyle mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren hastalarda nötropenin derecesinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (153). Kısacası çalışmamız ağır nötropenik dönemde gelişen pnömonilerin daha ağır bir klinik tablo ile hızla yayılım göstererek seyrettiği, bu hastaların oksijen tedavisine ve mekanik ventilatöre, antimikrobiyal tedavide değişikliğe ve antifungal tedaviye ağır nötropenisi olmayan gruptan daha sık olarak gereksinim gösterdiğini, buna rağmen bu hastalarda tedavide başarısızlığın ve mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen 7 hasta değerlendirildiğinde ölen hastaların ikisi hastalar remisyonda iken tedavinin konsolidasyon aşamasında, diğer beş hasta relaps olup tekrara remisyon sağlamak amacı ile verilen yoğun kemoterapiler sırasında kaybedildiler. Pulmoner komplikasyon gelişen 54 ALL'li hastanın 3'ü(%5.5) , 12 AML'li hastanın 4'ü (%33) pulmoner komplikasyon sırasında kaybedilmişti. Yani lösemi tipinin AML olması ve hastalığın relaps olması mortalite üzerine etkili görünüyordu. Speccia ve ark. ve Chaoui ve ark. da yaptıkları bir çalışmada pulmoner komplikasyon gelişen lösemili hastaların remisyonda olmasının prognozu olumlu yönde etkilediğini görmüşlerdir (4,5). Kaybedilen hastaların 5'i akciğer enfeksiyonu, klinik ve radyolojik bulguları ile ex olmuşlardı. Diğer iki olguda ise akciğerlerinde ortaya çıkan radyolojik ve fatal sonuçlanan klinik bulguların lösemik infiltrasyon, ilaç toksisitesi ve enfeksiyon gibi nedenlerden hangisine bağlı olduğunu tam olarak ayırt edemedik. Bu nedenlerden ikisi veya üçünün birlikteliği de mümkün olabilir. Chaoui ve ark. 65 akut lösemili erişkin hastada oluşan pulmoner komplikasyonların %21'inde etyolojiyi sınıflandıramadıklarını bildirmişlerdir (5). Pulmoner

komplifikasyon oluşan hastalarda lösemi tipinin AML olması ve hastalığın relaps olmasının yanı sıra, takipne, hipoksi ve mekanik ventilatör gereksinimi ve trombositopeni varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Pulmoner komplifikasyon oluştuğu sırada ölen hastalarda antibiyotik tedavisinde değişiklik yapma oranı ve antifungal kullanımı da iyileşen hastalardan yüksek bulundu. Benzer bulgular literatürde de mevcuttur. Chaoui ve ark. da pulmoner komplifikasyon gelişen lösemili hastaların remisyonda olmamasının ve takipnenin mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğunu bildirmişlerdir (5). Erdur ve arkadaşları akut lösemili çocuk hastalarda yaptıkları çalışmalarında pulmoner komplifikasyon geliştiği sırada hastalarda takipne, solunum sistemi dışındaki organ ve sistemleri tutulumu, mekanik ventilatör gereksinimi, nötropeni, anemi, trombositopeni olmasının ve antimikrobial tedavide değişikliğe ihtiyaç duyulmasının mortalite üzerine etkili olan faktörler olduğunu rapor etmişlerdir (2).

Çalışmada akut lösemilerde pulmoner komplifikasyon gelişme sıklığı %58, pulmoner komplifikasyona bağlı mortalite oranı %10 olarak bulundu. Erdur ve arkadaşlarının çalışmasında akut lösemilerde pulmoner komplifikasyon gelişme sıklığını %48, mortaliteyi de %8.9 oranında bulmuşlardır. Akut lösemili çocuklarda pulmoner komplifikasyon gelişme sıklığının literatürde %30-50 arasında değişen oranlarda ve mortalitenin de %6.4-22 arasında olduğu bildirilmektedir (1-4). Bizim çalışma grubumuzda pulmoner komplifikasyon gelişme sıklığı oldukça yüksek olmasına rağmen, pulmoner komplifikasyona bağlı mortaliteyi literatüre göre kabul edilebilir sınırlarda bulduk. Bunun hastaların çoğuna ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu poliantimikrobial ve antifungal tedaviyle ilgili olduğunu düşünüyüz. Ancak bu tip tedavinin maliyeti yüksek olmaktadır. Her ne kadar mortalitede aşırı bir yükseklik olmasa da çalışma grubumuzda pnömonili hastaların çok azında etken ajanın saptanabilmesi mikrobiyolojik tanı yöntemlerimizin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Gerek materyal elde etme, gerekse laboratuvar çalışma tekniklerimizi geliştirmemizin hastalarda etken ajana yönelik doğru tedavi yaklaşımında bulunmamızı sağlayacağı ve böylece oldukça yüksek olan tedavi giderlerini de azaltacağı düşüncesindeyiz.

6. SONUÇLAR

Akut lösemili çocuklarda gelişen pulmoner komplikasyonların özelliklerini araştıran bu çalışmanın sonuçları;

1) Akut lösemi tanısı alan çocukların yarısından fazlasında pulmoner komplikasyonlarla karşılaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda 116 akut lösemili hastadan 46 tanesinde toplam 68 adet pulmoner komplikasyon görülmüş olup, pulmoner komplikasyon görülme sıklığı %58 olarak bulunmuştur.

2) Görülen pulmoner komplikasyonların büyük kısmı (%85.3) enfeksiyon kökenlidir. Hastalarda tanı yöntemleri ve ampirik tedavi planlanırken bu durum dikkate alınmalıdır.

3) Pulmoner komplikasyonlar en sık olarak kemoterapinin konsolidasyon ve güçlendirme aşamalarında ortaya çıkmaktadır ve relaps olan hastalarda gelişen akciğer enfeksiyonları olduğu gözlenmiştir.

4) Enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonların ise tüm pulmoner komplikasyonlar içinde %11 sıklıkta ve tedavi başlamadan veya tedavinin hemen başında olduğu gözlenmiştir.

5) Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 52'sinde (%76) ateş, öksürük, akciğer oskültasyonunda raller, solunum seslerinde azalma, takipne ve hipoksi gibi semptom veya fizik muayene bulgularından en az ikisi mevcuttu. Hastaların %27,9 unda takipne, %20'sinde hipoksemi ve oksijen gereksinimi vardı. Bu hastalardan 5 tanesi mekanik ventilatöre gereksinim göstermiş ve ancak birisi hayatta kalabilmişti.

6) Mikrobiyolojik olarak etken ajan 13 hastada (%17.6)gösterilebilmişti. Bu hastalardan 3 tanesinde klinik ve radyolojik bulgular mantar enfeksiyonu ile uyumlu olmakla beraber kan kültürlerinde ikisinde KNS'lar, birinde de ESBL (+) E.coli üremiştir. Bu üremelerin esas pulmoner enfeksiyona neden olan ajanlar olmadığını düşünüyoruz. Çalışma grubumuzda pnömonili hastaların çok azında etken ajanın saptanabilmesi, mikrobiyolojik tanı yöntemlerimizin yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Bu durum çoklu antibiyotik ve antifungal tedavinin ampirik olarak kullanılmasını gerektirmişti. Gerek materyal elde etme gerekse laboratuvar çalışma tekniklerimizi geliştirmemizin hastalarda etken ajana yönelik doğru tedavi yaklaşımında bulunmamızı sağlayacağı ve böylece oldukça yüksek olan tedavi giderlerini de azaltacağı düşüncesindeyiz.

7) Çalışmada pulmoner komplikasyon gelişen hastaların akciğer grafisinde 47 (%69) lokalize/yama tarzında infiltrasyon, 2 lobar pnömoni, 8 (%11) diffüz/interstisyel infiltrasyon, 10 (%13.7) plevral effüzyon görüldü.

8) Çalışma grubunda oluşan 68 pulmoner komplikasyondan 10 tanesinde (%14.7) Toraks CT, 7 tanesinde de (%10.3) HRCT çekilmişti ve en sık rastlanan BT veya HRCT bulgusu konsolidasyon, buzlu cam görünümünde opasiteler ve alveoler dansite artımı idi.

9) Bizim çalışma grubumuzda CT’de halo ve kaviter lezyon görülen ve radyolojik bulguları fungal pulmoner enfeksiyon özellikle aspergillozis için tipik olan 2 vaka vardı ki; bu iki hastada mikrobiyolojik kanıt olmadığından klinik ve radyolojik bulgularla olası pulmoner fungal enfeksiyon, 3. bir hastamız ise klinik ve radyolojik bulgulara ilave olarak galaktomanan pozitifliği ile muhtemel pulmoner aspergillozis tanısı almıştı. Buna rağmen 12 hasta ampirik olarak antifungal tedavi almıştı.

10) Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada 30 (%44.1) hastada anlamlı derecede anemi ($Hb < 8$ g/dl), 19 (%27.9) hastada anlamlı derecede trombositopeni (Trombosit sayısı $< 20000/\mu l$), 31 (%45.6) hastada lökopeni, 48 (%70.6) hastada nötropeni, 32 (%47.1) hastada ağır nötropeni ($ANS < 500$) vardı. Ağır nötropeni hastaların %13.2’sinde 7-14 gün arasında, %11.8’inde 15 günden uzun sürmüştü. Toplam 15 pulmoner komplikasyonda (%22) solunum sistemi dışı organ veya sistemlere ait patolojik muayene bulgularından bir veya daha fazlası mevcuttu.

11) Ağır nötropenik hastalarda ateş, hipoksemi, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ek sistem tutulumu, anemi ($Hb < 8$ g/dl), ağır trombositopeni ($< 20000/mm^3$), antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, antifungal kullanımı ve pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm ağır nötropenik olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti.

12) Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen 61 (%89.7) hastanın 59 (%96.7)’u sekelsiz bir şekilde iyileşirken, bir hastada atelektazi, bir hastada da restriktif akciğer hastalığı gelişmişti (%3.3).

13) Çalışmada akut lösemilerde pulmoner komplikasyon gelişme sıklığı %58, pulmoner komplikasyona bağlı mortalite oranı %10 olarak bulundu.

14) Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen 7 hasta değerlendirildiğinde ölen hastaların ikisi hastalar remisyonunda iken tedavinin konsolidasyon aşamasında, diğer beş hasta relaps olup tekrar remisyon sağlamak amacı ile verilen yoğun kemoterapiler sırasında kaybedildiler. Pulmoner komplikasyon gelişen 54 ALL’li hastanın 3’ü (%5) , 12 AML’li hastanın 4’ü (%33) pulmoner komplikasyon sırasında kaybedilmişti.

15) Pulmoner komplikasyon oluşan hastalarda lösemi tipinin AML olması ve hastalığın relaps olmasının yanı sıra, takipne, hipoksi ve mekanik ventilatör gereksinimi ve trombositopeni varlığının mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Pulmoner

komplkasyon oluştuğu sırada ölen hastalarda antibiyotik tedavisinde değişiklik yapma oranı ve antifungal kullanımını da iyileşen hastalardan yüksek bulundu

7. KAYNAKLAR

- 1) Shaw NJ, Elton R, Eden OB. Pneumonia and pneumonitis in childhood malignancy. *Acta Paediatr.* 1992;81:222-226.
- 2) Erdur B, Yilmaz S, Oren H, Demircioğlu F, Cakmakç H, Irken G. Evaluating pulmonary complications in childhood acute leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(7):522-6.
- 3) Rossini F, Verga M, Pioltelli P, Giltri G, et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline containing regimens. *Haematologica* 2000;85:1255-1260
- 4) Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leuk Lymphoma.* 2003;44:97-101.
- 5) Chaoui D, Legrand O, Roche N, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia.* 2004;18:670-675.
- 6) Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *European Respiratory Journal.* 1998;12:116-122
- 7) Poletti V, Costabel U, Semenzato G. Pulmonary complications in patients with haematological disorders: Pathobiological Bases and Practical Approach. 2005;5:439-444
- 8) Poletti V, Salvucci M, Zanchini R, et al. The lung as a target organ in patients with hematologic disorders. *Haematologica.* 2000;85:855-864
- 9) Belleza WG, Browne B. Pulmonary considerations in the immunocompromised patient. *Emerg Med Clin N Am,* 2003;21:499-531
- 10) Kakihana K, Ohashi K, Akiyama H. Pulmonary complications caused by acute leukemia. *Journal of coagulation disorders.* 2010;000
- 11) Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood,* 2004, W.B Saunders Company Philadelphia, p.1135-1166
- 12) Bennett C, Hsu K, Look AT: Myeloid Leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children in *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood,* 2004, W.B Saunders Company Philadelphia, p:1167-1185
- 13) Lanskovsky P. Leukemias. In: *Manual of Paediatric Hematol and Oncol 3rd ed,* 2000; Churchill Livinstone, P. Lanzkovsky (ed), New York: 14: 359- 411

- 14) Henderson ES. Acute leukemia. General considerations, in Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Hichtman MA editors. Hematology 4th ed. McGraw Hill Publishing Company 1991;236-251
- 15) Pui CH, Schrappe M, Riberio RC, and Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. Hematology 2004;3:118-145
- 16) McBride ML. Childhood cancer and environmental contaminants. In: Can J Public Health, 1998; 89 (Suppl 1): S53-62,S58-68
- 17) Stevens MJ, Lilleyman JS, Williams RB. Shwachman's syndrome and acute lymphoblastic leukemia. Br J Med 2: 1978;18
- 18) Hecht F, McCaw BK, Koler RD. Ataxia-telangiectasia-clonal growth of translocation lymphocytes. N Eng J Med 289: 1988; 299-307
- 19) Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA and Poplack DG: Principles and Practice of Oncology. Lippincott Williams and Wilkins Company, Philadelphia, 4th ed. 2002;Pp:489-544
- 20) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Fladrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. French-American-British (FAB) Cooperative Group: The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. Br J Haematol 1981;47:533-561
- 21) Behm FG. Immunophenotyping. In: Pui CH edited by. Childhood Leukemias Second Edition, 2006:150-209
- 22) Pui CH, Ehm FG, Singh B. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1990;75:174-179
- 23) Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K., et al. Definition of acute biphenotypic leukemia. Hematologia, 1997;82:64-66
- 24) Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood. In:Poplack DG, editors. Principles and Practice of Oncology I. Philadelphia, Saunders. 1997;409-504
- 25) Tong H, Zhong J, Lu C, Liu Z, Zheng Y. Immunophenotypic, cytogenetic and clinical features of 113 acute lymphoblastic leukemia patients in China.2010;39(1):49-53
- 26) Marasca R, Zucchini P, Galimberti S, et al. Missense mutation in the PML / RAR alfa ligand binding domain in ATRA resistant As203 sensitive relapsed acute promyelocytic leukemia. Haematologica, 1999;84:963-968.

- 27) Tallmann M, Anderson J, Schiffer C, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*, 1997;337:1021-1028
- 28) Lichtman MA, Heal J, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemia: Rheological and clinical features and management. *Balliere's Clin Hematol* : 1987;1:725
- 29) Kinney MC and Lukens JN. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Williams and Wilkins Comp. 1999;2209-2224
- 30) Weinstein HJ, Tarbell NJ. Leukemias and lymphomas of childhood. In: Devita VT, Rosenberg SA (eds), *Cancer Principles & Practice of Oncology* (6th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001;2235-56
- 31) Navid F and Santana VM. Hematologic supportive care. In: Pui CH edited by. *Childhood Leukemias Second Edition*, 2006:829-849
- 32) Henze G and Stackelberg AV. Relapsed acute lymphoblastic leukemia. In: Pui CH edited by. *Childhood Leukemias Second Edition*, 2006:473-486
- 33) Handgretinger R, Turner V, and Barfield R. Hematopoietic stem cell transplantation. In: Pui CH edited by. *Childhood Leukemias Second Edition*, 2006:599-624
- 34) Howard SC, Riberio RC, and Pui CH. Acute complications. In: Pui CH edited by. *Childhood Leukemias Second Edition*, 2006:709-749
- 35) Hudson MM. Late complications after leukemia therapy. In: Pui CH edited by. *Childhood Leukemias Second Edition*, 2006:750-773
- 36) Franklin JA and Flynn PM. Infectious disease complications in leukemia, In: Pui CH edited by. *Childhood Leukemias Second Edition*, 2006: 805-828
- 37) Jenney ME. Malignant disease and the lung. *Pediatric Respiratory Reviews* 2000;279-286
- 38) Hildebrand FL, Rosenow EC, 3rd, Habermann TM and Tazelaar HS et al. Pulmonary complications of leukemia. *Chest* 1990;**98**: 1233-1239
- 39) Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, Wilhelm K, et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy. *Chest* 1998;114(2):444-451
- 40) Pizzo PA, Doplack DG. Infectious complications in pediatric cancer patients, infections in the respiratory tract. In: Pizzo PA, Doplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p:1258-1263
- 41) Licenstein R. et al.: *Pediatric pneumonia*. *Emerg Med. Clin.* 2003;21:437-451

- 42) Kolbe K, Domkin D, Derigs HG, Bhakdi S, Huber C, Aulitzky WE. Infectious complications during neutropenia subsequent to peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1997; 19:143–147
- 43) Wilhelm M, Kantarjan S, O'Brien S, Pierce S, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with AML or MDS. *Leukemia* 1996;10:1870-1873
- 44) Conces DJ. Bacterial pneumonia in immunocompromised patients. *J Thorac Imaging* 1998;13:261–270
- 45) Maschmeyer G,MD. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. *Current Opinion in Oncology* 2001; 13:229-235
- 46) Hiorns MP, Screatton NJ, Müller NL,PhD. Acute lung disease in the immunocompromised host. *Radiologic Clin of N Am.* 2001;39(6):1137-51
- 47) Heussel CP, Kauczor HU, Ullmann AJ. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol.* 2004;14:256–271
- 48) Girmenia C, Martino P. Pulmonary infections complicating hematological disorders. 2005;p:445-457
- 49) Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP,Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients:Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-72.
- 50) Walsh TJ, Gonzalez C, Lyman CA et al. Invasive fungal infections in children:recent advances in diagnosis and treatment.*Adv Pediatr Infect Dis*,1996;11:187-290
- 51) Heussel CP, Ullmann AJ, Kauczor H-U. Fungal pneumonia. *Radiologe* 2000; 40:518–529
- 52) Souza CA, Müller NL, PhD., et al. Pulmonary Invasive Aspergillosis and Candidiasis in Immunocompromised Patients. *J Thorac Imaging* 2006;21:184-189
- 53) Reittner P, Ward S, Heyneman L, Johkoh T, Muller NL Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients. *Eur Radiol* 2003;13:515–521
- 54) Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:305–310
- 55) Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Mucelli RP. Comparison of CT features of aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging.*2007;2:160-165

- 56) Borlenghi E, Cattaneo C, Capucci MA, et al. Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukemia developing pulmonary infiltrates. *Ann Hematol.* 2007;86:205-210
- 57) Rubio PM, Sevilla J, Vicent GM et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade. *J Pediatr Hematol Oncol,* 2009;9:642-646
- 58) Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, Fiere D, Lortholary O, Maertens J, Meis JF, Patterson TF, Ritter J, Selleslag D, Shah PM, Stevens DA, Walsh TJ. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7–14
- 59) Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE (2002) A new name (*Pneumocystis jirovecii*) for pneumocystis from humans. *Emerg Infect Dis* Sep 8 <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol8no9/02-0096.htm> (26.03.03)
- 60) Roblot F, Moal GL, Godet C, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with hematologic malignancies: a descriptive study. *Journal of Infection.* 2003;47:19-27
- 61) Hughes WT, Feldman S, Chaudhary S, et al. Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Pediatr,* 1978;92:285-92
- 62) Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon KH, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002;22:137-149
- 63) Vancikova Z, Dvorak P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals a review. *Current Drug Targets Immune Endocrine Metabolic disorders* 2001;1(2):179-187
- 64) Kaygusuz S, Koksall I, Aydın K, Caylan R, et al. Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of an immunofluorescence method. *Japan Journal of Infectious Diseases* 2004;57(2):33-36
- 65) de la Itoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of Cytomegalovirus infections in adult patients. *Journal of Clinical Virology* 2002;25(2):1-12
- 66) Castaner E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L, et al. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with human immunodeficiency virus. *European Journal of Radiology* 2004;51:114-129

- 67) Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Process* 1975;50(6):339-344
- 68) Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, et al. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than *P. carinii*. *Journal of Clinical Microbiology* 1994;32(1):131-134
- 69) Al Balooshi N, Jamsheer A, Botta GA. Impact of introducing quality control /quality assurance (QC/QA) guidelines in respiratory specimen processing. *Clinical Microbiology and Infections* 2003;9(8):810-815
- 70) Gutierrez JP, Grimwood K, Armstrong DS, Carlin JB, et al. Interlobar differences in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2001;17(2):281-286
- 71) Torres A, Martos A, Ferrer M, El-Ebiary M, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *American Review of Respiratory Diseases* 1993;147(4):952-957
- 72) Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of the pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25(9):975-979
- 73) Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-72.
- 74) Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: A prospective feasibility study *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1242-50
- 75) Hidalgo A, Falcó V, Mauleón S, Andreu J, Crespo M, Ribera E, Pahissa A, Cáceres J. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. *Eur Radiol* 2003;13:1179–1184
- 76) O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: Recent developments. *American Society of Hematology*. 2003;p:438-472
- 77) Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, et al. HRCT findings of chest complications in patients with leukemia. *European Radiology* 2002;12:1512-1522

- 78) Schaefer-Prokop C, Prokop M, Fleischmann D, Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings in common disorders. *Eur Radiol* 2001;11:373–392
- 79) Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125(2):712-7
- 80) Bush A. Bronchoscopy in pediatric intensive care. *Pediatric Respiratory Review* 2003;4(1):67-73
- 81) Fitzpatrick SB, Marsh B, Stokes D, Wang KP, et al. Indications for flexible fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. *American Journal of Diseases of Childhood* 1983;137(6):595-597
- 82) Nicdai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatric Pulmonology* 2001;31:150-164
- 83) Rano` A, Agusti C, Jimenez P, et al. Pulmonary infiltrates in non- HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax*. 2001;56: 379–387.
- 84) Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, et al. Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med*. 1984;76:1027–1034.
- 85) Cazzadori A, Diperrì G, Todeschini G, Luzzati R, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immun compromised patients. *Chest* 1995;107(1):101-106
- 86) Wong PW, Stefarec T, Brown K, White DA. Role of fine needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2002;121(2):527-532
- 87) Dai MS, Lee SC, Ho CL, Chen YC, et al. Impact of open lung biopsy for undiagnosed pulmonary infiltrates in patients with hematological malignancies. *Ann J Hematology* 2001;68(2):87-90
- 88) Nosari A, Anghilieri M, Carrafiello G, et al. Utility of percutaneous lung biopsy for diagnosing filamentous fungal infections in hematologic malignancies. *Haematologica*. 2003;88:1405–1409.
- 89) Hwang SS, Kim HH, Park SH, et al. The value of CT-guided percutaneous needle aspiration in immunocompromised patients with suspected pulmonary infection. *Am J Roentgenol*. 2000;175: 235–238
- 90) McCabe RE, Brooks RG, Mark JB, et al. Open lung biopsy in patients with acute leukemia. *Am J Med*. 1985;78:609–616.
- 91) Pickering LK. Antimicrobial drugs and treatment. *Red Book 25th edition*, 2000;645-627

- 92) Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002;57:366-371
- 93) Smith SR, Cheesbrough J, Harding I, Davies JM, et al. Role of glycopeptide antibiotics in the treatment of febrile neutropenic patients. *British Journal of Hematology* 1990;76(2):54-56
- 94) Commers JC, Robichaud K, Pizzo PA. New pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients being treated with antibiotics. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1984;3:423-428
- 95) Hughes, W.T. Treatment of established bacterial and fungal infections in patients with hematologic malignancy. In P.H. Wiernik, G.P. Canellos, & J.P. Dutcher, eds., *Neoplastic Diseases of Blood*, 3rd edn. New York: Churchill Livingstone, 1996; pp.1027-40
- 96) Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal. *Blood* 1995;86:2063-2072
- 97) Robinson LA. Opportunistic thoracic infections: *Aspergillus* and other fungi. *Chest Surg Clin North Am.* 1999;9:193-225.
- 98) Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *International J of Med. Respiration.* 1999;66:385-395
- 99) Porcu P, Larry DC, Bhatia S, Danielson CF, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leukemia and Lymphoma* 2000;39(1-2):1-18
- 100) Vernant JP, Brun B, Mannoni P, Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer* 1979;44:264-268
- 101) Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumonopathy: a complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer* 1982;50:2763-2770
- 102) Carter JM, Dewar JM, Pease C. Interstitial pneumonitis due to leukaemic cell necrosis. *N Z Med J* 1986;99:754-756
- 103) Koh TT, M.B.F.R.C.R.(UK), M.R.C.P. (UK), Colby TV, MD., Müller NL, MD., PhD. Myeloid leukemias and lung involvement. 2005;p:514-519
- 104) Bell C, Stewart T. Acute respiratory distress syndrome associated with tumour lysis syndrome in acute leukemia [abstract]. *Can Respir J* 1997;4:48
- 105) Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, et al. Therapeutic leukopheresis in hyperleukocytic leukemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *British Journal of Hematology* 1997;98:433-436

- 106) Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumonopathy. *American Cancer Society*. 1982;50:2763-2770
- 107) Valdovinos Mahave MC, Salvador Osuna C, del Agua C, Lanau Arilla MP, Vicente Camara MP. Respiratory distress syndrome due to hyperleukocytic leukemias [in Spanish]. *An Med Interna* 1999;16:359-360
- 108) Stein PD, Kayalı F, Olsen ER. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the national hospital discharge survey. *The Journal of Pediatrics* 2004;145:563-565
- 109) Uderzo C, Faccini P, Rovelli A, Arosio M, et al. Pulmonary thromboembolism in childhood leukemia: 8-years experience in a pediatric hematology center. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:2805-2812
- 110) Marchi P, Uderzo C, Riva A, Rovelli A, et al. Role of early diagnosis for a noninvasive treatment of pulmonary thromboembolism in leukemic children. *Support Care Cancer* 1997;5:417-420
- 111) Marraro G, Uderzo C, Marchi P, Castagnini G, et al. Acute respiratory failure and pulmonary thrombosis in leukemic children. *Cancer* 1991;7:696-702
- 112) Babyn PS, Gahunia HK, Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatric Radiology* 2005; 35:258-274
- 113) Cooper JAD, White CA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. *American Review of Respiratory Diseases* 1986;133:321-340
- 114) Fauroux V, Meyer-Milsztain A, Boccon-Givud L, Leuerger G, et al. Cytotoxic drug induced pulmonary disease in infants and children. *Pediatric Pulmonology* 1994;18:347-355
- 115) Camus P, MD, Costabel U. et al. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005; 458-481
- 116) Bloomer WD, Hellman F. Normal tissue responses to radiation therapy. *New England Journal of Medicine* 1975; 293: 80-83
- 117) Sirithanakul K, Salloum A, Klein JL and Soubani AO, et al. Pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation: Diagnostic Approaches. *American Journal of Hematology* 2005;80: 137-146
- 118) Michael R, Anderson MD. Update on pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care* 2003;48(3):261-278

- 119) Bindi L, Dresbach K, Lentze JM. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population based study. *Critical Care Medicine* 2005;33(1):209-212
- 120) Noji H, Shichishima T, Ogawa K, Shikama Y, et al. Transfusion related acute lung injury following allogenic bone marrow transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Internal Medicine* 2004;43(11):1067-1072
- 121) Merino JM, Diaz MA, Ramtrez M, Ruano D, et al. Complicated pulmonary aspergillosis with pneumothorax and pneumopericardium in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 1995;12(2):195-199
- 122) Martino P, Girmenia C, Venditti M. Spontaneous pneumothorax complicating pulmonary mycetoma in patients with acute leukemia. *Review of Infectious Diseases* 1990;12(4):611-612
- 123) Albeda SM, Geffer WB, Epstein DM, Miller WT. Bronchopleural fistula complicating invasive pulmonary aspergillosis. *American Review of Respiratory Diseases* 1982;126(1):163-165
- 124) Bass J, White DA. Thoracentesis in patients with hematologic malignancy: yield and safety. *Chest* 2005;127(6):2101-2105
- 125) Harrington KJ, Pandha HS, Hollyer JS, Kelly SA, et al. Risk factors for pneumothorax during percutaneous Hickman line insertion in patients with solid and haematological tumours. *Clinical Oncology* 1995;7(6):373-376
- 126) Alexandrakis MG, Passam F, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004;125:1546-1555
- 127) Tenholder MF, Hooper RG. Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest* 1990;98:1233-1239
- 128) Leach WB. Acute leukemia a pathologic study of the cases of death in 157 proved cases. *Canadian Medical Association Journal* 1961;85:345-346
- 129) Primack SL, Miller RP, Muller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage, clinical, pathologic and imaging features. *American Journal of Roentgenology* 1995;164:295-300
- 130) Payne JH, Welch JC, Vora AJ. Fatal pulmonary hemorrhage associated with micrococcal infection in two children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2003;25(12):969-974
- 131) Thulkar S, Sharma S, Das PK, Kurnar L. Disseminated fungal infection complicated with pulmonary hemorrhage in a case of acute myeloid leukemia. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:704-707

- 132) Heggen J, West C, Olson E, Olson T. Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Pediatrics* 2002;109:965-971
- 133) Robbins R, Linder J, Stahl M, Thompson AB, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *American Journal of Medicine* 1989;87:511-518
- 134) Muller NL, Miller RR. Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiology Clinics of North America* 1991;29:965-971
- 135) Godfrey S. Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. *Pediatric Pulmonology* 2004;37:476-484
- 136) Heyneman LE, Johkoh T, Ward S, Honda O, Yoshida S, Muller NL. Pulmonary leukemic infiltrates: high-resolution CT findings in 10 patients. *Am J Roentgenol* 2000;174:517-521
- 137) Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, Matsunaga N, Satoh Y, Oka Y. CT findings of leukemic pulmonary infiltration with pathologic correlation. *Eur Radiol* 2002;12:166-174
- 138) McCloud TC, Naidich DP. Thoracic disease in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1992; 30:525-554
- 139) Ebbert JO, Limper AH. Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration* 2005;72(3):263-269
- 140) Lowery MM, Greenberger PA. Amphotericin-induced stridor: a review of stridor, amphotericin preparations, and their immunoregulatory effects. *Annals of Allergy Asthma Immunology* 2003;91(5):460-466
- 141) Heinz P, Dunne J. Wheeze and mediastinal mass: a challenging patient. *Emergency Medicine Australia* 2004;16(3):241-243
- 142) Oren H, Irken G, Kargi A, Ozkal S, Ucar C, Gulen H, Duman M, Atabay B, Yilmaz S, Kovanlikaya A. A pediatric case of lymphomatoid granulomatosis with onset after completion of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2003;25(2):163-166
- 143) Moertel CL, Carlson-Green B, Walterson j, Simonton SC, et al. Lymphomatoid granulomatosis after childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of effective therapy. *Pediatrics* 2001;107(5):82-86
- 144) Andersson BS, Luna MA, Yee C, Hui KK, Keating MJ, McCredie KB. Fatal pulmonary failure complicating highdose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia. *Cancer* 1990;65:1079-1084

- 145) Katz JA, Bash R, Rollins N, Cash J, et al. The yield of routine chest radiography in children with cancer hospitalized for fever and neutropenia. *Cancer* 1991;68(5):940-943
- 146) Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer. *Pediatric Blood and Cancer* 2004;43:224-228
- 147) Korones DN, Hussong MR, Gullace MA. Routine chest radiography of children with cancer hospitalized for fever and neutropenia: is it really necessary ? *Cancer* 1997;80:1160-1164
- 148) Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empirical antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101–111
- 149) Walsh TJ, Finberg RW, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New England Journal of Medicine* 1999;340:764-771
- 150) Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1104;9(2):73-105
- 151) Peters SG, Meadows JA, Gracey DR. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 1988;94:99-102
- 152) Rebe C, Ulrich Mey, Michael P, Musch A, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation; a retrospective analysis. *Journal of Critical Care* 2004;19(1):29-35
- 153) Schuster DP, Marion JM. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. *American Journal of Medicine* 1983;7:402-408

8. EKLER

TEDAVİ PROTOKOLLERİ

ALL ST. JUDE XIII

Remisyon- İndüksiyon

Prednizon: 40 mg / m² / gün PO 3 dozda 1-29. günler

Vinkristin: 1,5 mg / m² IV toplam 1, 8, 15, 22. günler

Daunomisin: 25 / mg / m² IV 1 ve 8. günler

L- Asparaginaz: 10.000 U / m² IM 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 17, 19. günler

VP-16: 300 mg / m² IV infüzyon 22, 25, 29. günler

ARA-C: 300 mg / m² IV infüzyon 22, 25, 29. günler

İntratekal Tedavi (IT): 1 ve 22. günler üçlü (metotreksat, hidrokortizon, ARA-C)

Konsolidasyon

Yüksek Doz Metotreksat (HDMTX): 2 gr / m² 36 saatlik IV infüzyon 44 ve 51. günler

6- Merkaptopürin (6- MP): 75 mg / m²/ gün tek doz PO 43- 51. günler

IT: Üçlü 43. gün

İdame: 120 haftalık tedavide kullanılan ilaçlar ve dozları

VP-16: 300 mg / m² IV

Siklofosfamid: 300 mg / m² IV

6- MP: 75 mg / m²/ gün tek doz PO

MTX: 40 mg / m² IM veya IV

ARA-C: 300 mg / m² IV infüzyon

Vinkristin: 1,5 mg / m² IV

L- Asparaginaz: 10.000 U / m² IM

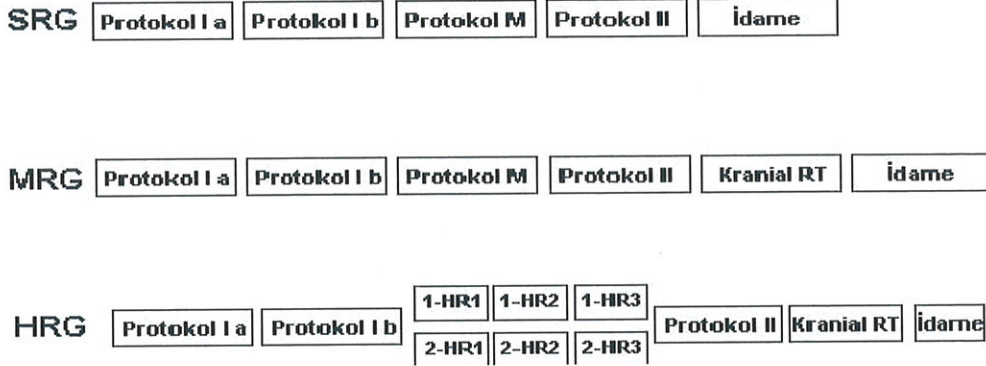
HDMTX: 2 gr / m² 36 saatlik IV infüzyon

Reindüksiyon

İdame tedavisinin 32- 37. haftalarında reindüksiyon tedavisi adı altında indüksiyon tedavisi tekrarlanır.

ALL- BFM

Şekil 1’de tanımlandığı gibi 3 risk grubuna göre farklı protokoller verilir.



Şekil 1:ALL BFM tedavi şeması

Remisyon- İndüksiyon (Protokol I)

Protokol 1a

İlaç	Doz	Günler
Vinkristin	1,5 mg/ m ² İV bolus	8,15,22,29
Prednisolon	60 mg/ m ² po	1-28
Daunomisin	30 mg/ m ² 1 saatte İV infüzyon	8,15,22,29
L-asparaginaz	10.000 Ü/ m ² İM	19,22,26,28,31,34, 37,40

Protokol 1b

İlaç	Doz	Günler
Siklofosamid+ Mesna	1000 mg/ m ² 1 saatte İV infüzyon	43,71
6-merkaptopürin	60 mg/ m ² po	43-70
ARA-C	75 mg/ m ² İV bolus	45-48, 52-55, 59-62, 66-69
İntratekal metotreksat	Yaşa göre	1
Üçlü intratekal tedavi	Yaşa göre	15,29,45,59

Konsolidasyon (Protokol M ve HR Bloklar)

Protokol M (Standart ve Orta Riskli Hastalar için Konsolidasyon)

İlaç	Doz	Günler
6-merkaptopürin	25 mg/ m ² / gün po	1-56
Metotreksat	5000 mg/ m ² 24 saatte	8,22,36,50
Ca-Folinat	30 mg/ m ² doz İV bolus	6 saat ara ile verilir.
İntratekal metotreksat	Yaşa göre	8,22,36,50
L-asparaginaz	25.000 U/ m ² İM	10,24,38,52

HR1 Blok (Yüksek Riskli Hastalar İçin Konsolidasyon)

İlaç	Doz	Günler
Vinkristin	1,5 mg/ m ² İV bolus	1, 8
Deksametazon	20 mg/ m ² po	1, 2, 3, 4, 5
6-merkaptopürin	100 mg/ m ² po	1, 2, 3, 4, 5
Metotreksat	5000 mg/ m ² 24 saatte .	1
Ca-folinat	7,5 mg/ m ² İV bolus	6 saat ara ile verilir.
ARA-C	2000 mg/ m ² , 12 saat ara ile 1 st İV inf.	5
L-asparaginaz	25.000 Ü/ m ² 6 saatte İv inf.	6
Üçlü intratekal tedavi	Yaşa göre	1

HR2 Blok

İlaç	Doz	Günler
Vinkristin	1,5 mg/ m2 İV bolus	1, 8
Deksametazon	10 mg/ m2 po	1, 2, 3, 4, 5
6-merkaptopürin	100 mg/ m2 po	1, 2, 3, 4, 5
Metotreksat	5000 mg/ m2 24 saatte	1
Ca-folinat	7,5 mg/ m2 İV bolus	6 saat ara ile verilir.
Daunomisin	50 mg/ m2 1 st İV inf.	5
L-asparaginaz	25.000 Ü/ m2 6 saatte İv inf.	5
Siklofosfamid	150 mg/ m2 İV bolus	5
Üçlü intratekal tedavi	Yaşa göre	1

HR3 Blok

İlaç	Doz	Günler
Deksametazon	20 mg/ m2 po	1, 2, 3, 4, 5
ARA-C	2000 mg/ m2, 12 saat ara ile, 1 st İV inf.	1, 2
L-asparaginaz	25.000 Ü/ m2 6 saatte İV inf.	6
Etoposid	150 mg/ m2 1 st İV inf	3,4,5
Üçlü intratekal tedavi	Yaşa göre	5

Reindüksiyon (Protokol II)

İlaç	Doz	Günler
Deksametazon	10 mg/ m2 po	1- 21
Vinkristin	1,5 mg/ m2 İV bolus	8,15,22,29
Doksorubisin	30 mg/ m2 1 saatte İV infüzyon	8,15,22,29
L-asparaginaz	10000 Ü/ m2 İM	19,22,26,28,31,34,37,40
6-tioguanin	60 mg/ m2 po	36- 49
Siklofosfamid+ Mesna	1000 mg/ m2 1 saatte İV infüzyon	36
ARA-C	75 mg/ m2 IV bolus	38,39,40,41-45,46,47,48
Üçlü intratekal tedavi	Yaşa göre	38, 45

İdame (2 yıla tamamlanır)

İlaç	Doz	Günler
6-merkaptopürin	60 mg/ m2 po	1- 21
Metotreksat	20 mg/ m2 İM	1, 8, 15
Vinkristin	1,5 mg/ m2 İV bolus	22
Prednisolon	40 mg/ m2 po	22,23,24,25,26

AML BFM

AML BFM tedavisi şekil 2’de gösterildiği gibi uygulanmıştır.



Şekil 2- AML BFM 98 tedavi şeması

Remisyon- İndüksiyon

1.İndüksiyon (AEİ)

İlaç	Doz	Günler
ARA-C	100 mg/ m2/ gün 48 st İV infüzyon	1,2
İdarubisin	12 mg/ m2/ gün İV 4 saat İV infüzyon	3,5,7
ARA-C	100mg/ m2/doz 12 saat ara ile 30 dk İV infüzyon	3-8
VP-16	150mg/ m2/ gün 1 saat İV inf.	6,7,8
ARA-C	40 mg intratekal	1,8

2.İndüksiyon (HAM)

İlaç	Doz	Günler
Yüksek doz ARA-C	3 gr/ m2/ 12 saatte bir 3 saatlik IV infüzyon	1-3
Mitoksanton	10 mg/ m2/ gün 30 dk IV infüzyon	3,4
IT ARA-C	Yaşa göre	6

Konsolidasyon

Faz-1

İlaç	doz	Günler
Prednizon	40 mg/ m2/ gün po	1-28
Tioguanin	60 mg/ m2/ gün po	1-28
Vinkristin	1,5 mg/ m2 IV	1, 8, 15, 22
İdarubisin	7 mg/ m2 1 saatlik IV infüzyon	1, 8, 15, 22
ARA-C	75 mg/ m2 IV	3- 6; 10-13; 17-20; 24-27
IT ARA-C	Yaşa göre	1, 15

Faz-2

İlaç	Doz	Günler
Tioguanin	60 mg/ m2/ gün po	29-43
ARA-C	75 mg/ m2 IV	31-34; 38-41
Siklofosamid+ mesna	500 mg/ m2 IV (mesna siklofosamidin 1/ 3 dozunda)	29, 43
IT ARA-C	Yaşa göre	29, 43

Blok HD-ARA-C

İlaç	Doz	Günler
HD-ARA-C	3 gr/ m2 12 saatte bir 3 saatlik IV inf	1- 3
VP-16	125 mg/ m2/ gün 1 saatlik IV inf	2- 5
IT ARA-C	Yaşa göre	6

İdame: 1 yıla tamamlanır

İlaç	Doz	Günler
Tioguanin	40 mg/ m2/ gün po	1- 56
ARA-C	40 mg/ m2 SC ayda bir	1-4 (ayda bir tedavinin ilk 4 günün)
IT ARA-C	Yaşa göre	İdame tedavinin ilk 4 haftası haftada bir