

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

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Dr.Kısmet ÇIKI

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2016

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

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU
YAPILAN HASTALARDA PULMONER KOMPLİKASYONLAR

Dr.Kısmet Çıkk

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz

ANKARA

2016

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tasarımında ve yürütülmesinde her aşamada katkıda bulunan, sabrını, vaktini, bilgisini, desteğini esirgemeyen sevgili tez hocam Prof. Dr. Deniz Doğru Ersöz'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde bana destek olup yol gösteren Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyeleri, değerli hocalarım Prof. Dr. Uğur Özçelik, Prof. Dr. E. Nural Kiper, Prof. Dr. Ebru Yalçın'a ve Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nden Doç. Dr. B. Barış Kuşkonmaz, Prof. Dr. Duygu Uçkan Çetinkaya'ya, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde çalışan ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini sürekli paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda desteklerini esirgemeyen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca sevgilerini desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem, babam ve tezimin her aşamasını yaşayan çok sevdiğim kardeşim Demet'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kısmet Çıkkı

Ankara, 2016

ÖZET

Çıktı K. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda pulmoner komplikasyonlar. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2016.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) birçok malign ve malign olmayan hastalıkta tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. HKHT sonrası birçok sistem ile ilgili komplikasyon görülebilmekte, oluşan pulmoner komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Pulmoner komplikasyonlar komplikasyon başlama zamanına göre erken ve geç; enfeksiyon etkeni olup olmamasına göre enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar olmak üzere ayrılmaktadır. Altta yatan primer hastalık, önceden akciğer hastalığı geçirmiş olmak, ileri yaş, allojenik transplantasyon, kemoterapi, radyoterapi, nötropeni, ‘Graft versus host disease’ (GVHH) ve immün süpresif kullanımı HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleridir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi’nde Ocak 2005 ile Aralık 2015 tarihleri arasında HKHT yapılan ve HKHT sonrasında pulmoner komplikasyon gelişen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenip, HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri araştırılmıştır. HKHT yapılan 195 hastanın 71’inde (%36,4) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişti, HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen hastalar primer tanılarına bakıldığında en çok malignensi grubunda hasta bulunurken, en az hasta hemafagositik sendrom grubunda bulunmaktaydı. HKHT sonrası pulmoner komplikasyonu olan 71 hastanın 60’ında bir pulmoner komplikasyon gelişirken, 11 hastada iki pulmoner komplikasyon gelişmişti. Bu nedenle HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar 82 epizod üzerinden değerlendirildi. 42 komplikasyon (%51,2) erken dönemde gelişirken, 40 komplikasyon (%48,8) geç dönemde gelişti. Enfeksiyöz olup olmama durumuna baktığımızda 28 komplikasyonda enfeksiyöz neden, 20 komplikasyonda enfeksiyöz olmayan neden, 34 komplikasyonda da enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerin beraber olduğu gösterildi. HKHT sonrasında pulmoner komplikasyon gelişimi için nötropeni, GVHH, immünsüpresif tedavi alıp almadığına bakıldığında 82 komplikasyon epizodunun 71’inde hastalar immünsüpresif tedavi almaktaydı, 37 hasta nötropenik, 31 hasta da GVHH (15’i akut,

16'sı kronik) vardı. HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaları tanı grupları açısından değerlendirdiğimizde malignensi ve konjenital immün yetmezlik grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla pulmoner komplikasyon görüldüğü, hemoglobinopati ve kemik iliği yetmezliği gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az pulmoner komplikasyon görüldüğü saptandı. Ayrıca pulmoner komplikasyon gelişen grupta önceden akciğer hastalığı geçirme durumunun anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Pulmoner komplikasyon olan grupta myeloablatif hazırlık rejimi alan hastaların sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksekti. Osteopetrozislerde erken dönem komplikasyonların daha sık olduğu görüldü. Kemik iliği yetmezliği grubunda enfeksiyöz komplikasyonların daha sık, nörometabolik hasta grubunda enfeksiyöz olmayan komplikasyonların daha sık olduğu görüldü. Hastaların SFT lerini incelediğimizde pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEV₁ %, FVC %, FEV₁/FVC %, FEF₂₅₋₇₅ % ortancaları açısından anlamlı bir fark yoktu. HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının prognozlarına baktığımızda 82 komplikasyon epizodunun 54'ü iyileşmiş, 18 epizodda hasta kaybedilmiş, dört epizod takipten çıkarken, altı epizod kronikleşmişti. Kaybedilen hastaların tanı gruplarına baktığımızda en çok hasta malignensi grubunda, en az hasta konjenital immün yetmezlik ve hemoglobinopati grubunda yer almaktaydı.

Sonuç olarak univariate analizlerde altta yatan primer hastalık, myeloablatif hazırlık rejimi ve önceden akciğer hastalığının HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için birer risk faktörü olduğu fakat multivariate analizlerde tek başlarına istatistiksel açıdan HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişimi için risk faktörü olmadıkları görüldü. Ayrıca GVHH, nötropeni ve immün süpresif tedavilerin pulmoner komplikasyonlara eşlik ettiği, altta yatan primer hastalıklara göre komplikasyonların zamanının ve enfeksiyöz olup olmama durumunun değişebileceği görüldü.

Anahtar kelimeler: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, pulmoner komplikasyonlar, enfeksiyöz komplikasyonlar, enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar, erken ve geç dönem komplikasyonlar

ABSTRACT

Çıkkı K. Pulmonary complications in the patients who received hematopoietic stem cell transplantation. Hacettepe University Medical Faculty, Thesis on Pediatrics. Ankara 2016.

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used as a therapeutic approach for many malignant or non-malignant diseases. Complications concerning various organs can be seen after HSCT. Pulmonary complications cause serious morbidity and mortality. Pulmonary complications are classified into two groups as early and late-onset according to their time of onset; or infectious and non-infectious according to existence of an infectious pathogen. Underlying primary disorder, having a previous lung disease, advanced age, allogeneic transplantation, chemotherapy, radiotherapy, neutropenia, graft versus host disease (GVHD) and use of immunosuppressant therapy are some of the risk factors for pulmonary complications after HSCT.

In this study, patients who received HSCT between January 2005 and December 2015 at Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital Bone Marrow Transplantation Unit and developed pulmonary complications were included in the study. The patient files were analyzed retrospectively and the risk factors for pulmonary complications following HSCT were studied. Pulmonary complications developed in 71 (36,4 %) of 195 HSCT recipients following HSCT. When studied according to the primary diagnoses, most of the patients who developed pulmonary complication were in the malignancy group, whereas hemophagocytosis being the least. Of the 71 patients who had pulmonary complications following HSCT, 60 had one pulmonary complication, 11 had two pulmonary complications. Therefore pulmonary complications following HSCT were evaluated on those 82 episodes. 42 (51,2%) complications were early onset, 40 (48,8%) were late onset. 28 of the complications were infectious in origin, 20 were non-infectious and in 34 of the complications infectious and non-infectious causes were found to be together. When studied according to the patients' neutropenia, GVHD, immunosuppressant therapy status in developing pulmonary complications after HSCT, in 71 of the 82 complication episodes the patients were receiving immunosuppressive therapy, 37 patients had neutropenia, 31 patients had GVHD (15 of them were acute GVHD, 16

were chronic). When patients who developed pulmonary complications after HSCT and the patients who had no pulmonary complications were compared according to their primary diagnoses, pulmonary complications developed significantly more frequently in the malignancy and congenital immune deficiency groups, whereas hemoglobinopathy and bone marrow deficiency groups developed significantly less pulmonary complications. Additionally, patients who had pulmonary complications significantly had at least one pulmonary disease before HSCT. Among patients who had pulmonary complications, the number of the patients who received myeloablative conditioning regimen was significantly higher than the patients who did not receive myeloablative conditioning regimen. In patients with osteopetrosis, early onset complications were more frequent. In the bone marrow deficiency group, infectious complications were more frequent, and in the neurometabolic disease group non-infectious complications developed more often. When pulmonary function tests were evaluated, there was no significant difference between the groups who had pulmonary complications and with no pulmonary complications in terms of spirometric lung function indices (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , FEF_{25-75}). When the pulmonary complication episodes following HSCT were analyzed, of the 82 complication episodes 54 recovered, 18 patients died, 4 episodes were lost to follow up, 6 episodes became chronic. The primary diagnoses of the the patients who died were mostly in malignancy group, and least in congenital immune deficiency and hemoglobinopathy groups.

As a consequence in univariate analyses, underlying primary disorder, myeloablative conditioning regimen and previous lung disease were found to be the risk factors for pulmonary complications following HSCT but in multivariate analyses these alone were not statistically significant risk factors for pulmonary complications following HSCT by themselves. In addition, it was found that GVHD, neutropenia and immunosuppressive therapies accompanied pulmonary complications and that the time of onset of complication and infectious nature of the complication differed according to underlying primary disease.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation, pulmonary complications, infectious complications, non-infectious complications, early and late-onset complications.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	2
2.2. HKHT Sonrası Görülen Komplikasyonlar	4
2.3. HKHT Öncesi Pulmoner Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri	5
2.4. HKHT Sonrası Görülen Pulmoner Komplikasyonlar	6
2.4.1. Enfeksiyöz Komplikasyonlar	8
2.4.2. Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonlar	11
2.5. Pulmoner Komplikasyonların Tanısında Yapılması Gerekenler	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışma Verileri	21
3.2. Hastaların HKHT Endikasyonlarının Gruplandırılması:	21
3.3. Hazırlık rejimleri:	22
3.4. Tanımlar	22
3.4.1. HKHT Sonrası Akciğer Komplikasyonu	22
3.4.2. Akciğer Komplikasyonlarının Sınıflandırılması	22
3.5. SFT ve Tüm Vücut Pletismografilerinin Değerlendirilmesi	23
3.6. Çalışma Kaynakları	24
3.7. İstatistiksel Yöntemler	24
4. BULGULAR	26
4.1. HKHT Yapılan Hastaların Genel Özellikleri	26
4.2. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastaların Özellikleri	29
4.3. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması	41

4.4. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Karşılaştırılması	48
4.5. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz Olup Olmama Durumuna Göre Karşılaştırılması	54
4.6. Solunum Fonksiyon Testleri	60
4.7. Bronşiyolitis Obliterans Geliştiren Hastaların Özellikler	67
4.8. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların Özellikleri	68
5. TARTIŞMA	73
6.SONUÇLAR	83
KAYNAKLAR	88

KISALTMALAR

ALD	:Adrenolökodistrofi
ALL	:Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	:Akut Myeloblastik Lösemi
BAL	:Bronkoalveolar Lavaj
BO	:Bronşiyolitis Obliterans
BOOP	:Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömoni
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: <i>Sitomegalovirüs (cytomegalovirus)</i>
DAH	:Diffüz Alveolar Hemoraji
DTA	:Derin Trakeal Aspirat
EBV	:Ebstein Barr Virüs
FAA	:Fankoni Aplastik Anemisi
FEV₁	:Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim
FEF₂₅₋₇₅	:Zorlu ekspirasyon sırasında hacimlerin % 25-75'inin atıldığı perioddaki ortalama akım hızı
FVC	:Zorlu Vital Kapasite
GCSF	: "Granulocyte colony stimulating factor"
GVHH	:Graft Versus Host Hastalığı
HEPA	: "High-efficiency particulate arrestance"
HFS	:Hemafagositik Sendrom
HHV	: <i>Human Herpes Virus</i>
HKH	:Hematopoetik Kök Hücre
HKHT	:Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HLA	:Human Lökosit Antijen
HMPV	: <i>Human Metapneumovirus</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virüs</i>
HSV	: <i>Herpes Zoster Virus</i>
IPS	:İdiyopatik Pulmoner Sendrom

JMML	:Juvenil Myelomonositik Lösemi
KGH	: Kronik Granülamatöz hastalık
KML	:Kronik Myelositik Lösemi
LDH	:Laktat Dehidrogenaz
MDS	:Myelodisplastik Sendrom
MNGİE	:Mitokondriyal NöroGastrointestinal Ensefalomiyopati
PAAG	:Postero-anteriyor Akciğer Grafisi
PAP	:Pulmoner Alveolar Proteinozis
PCR	:Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PERDS	:Peri-Engrafmant Respiratuar Distress Sendromu
PİY	:Primer İmmün yetmezlik
PTLH	: Post Transplant Lenfoproliferatif Hastalık
RSV	: <i>Respiratuvar Sinsityel Virüs</i>
RV	:Reziduel volüm
SFT	:Solunum Fonksiyon testi
SP	:Solunum Paneli
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
TDT	:Tüberkülin Deri Testi
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF	:Tümör Nekroz Faktör
YÇBT	:Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEV ₁ %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması	64
Şekil 2.	Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FVC %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması	64
Şekil 3.	Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEV ₁ /FVC %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması	65
Şekil 4.	Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEF ₂₅₋₇₅ %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması	65
Şekil 5.	Komplikasyon gelişen grupta SFT parametreleri	66
Şekil 6.	Komplikasyon gelişmeyen grupta SFT parametreleri	66

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. HKHT Endikasyonları	3
Tablo 2. HKHT Sonrası Görülen Komplikasyonlar	4
Tablo 3. HKHT Öncesi Pulmoner Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri	5
Tablo 4. HKHT Öncesi Pulmoner Değerlendirme	6
Tablo 5: HKHT Sonrası Görülen Pulmoner komplikasyonlar	7
Tablo 6. Erken Dönem Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonların Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması	15
Tablo 7. Bronşiyolitis Obliterans ile Bronşiyolitis Obliterans Organize Pnömonin Farkları	18
Tablo 8. HKHT Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri	26
Tablo 9. HKHT Yapılan Hastaların Tanı Grupları ve Dağılımları	27
Tablo 10. Hastaların HKHT ile İlgili Özellikleri	28
Tablo 11. HKHT Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri, Kemoterapiler ve İsoniazid Profilaksisi	29
Tablo 13. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Olan Hastaların Tanı Grupları ve Dağılımları	31
Tablo 14. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Olan Hastaların HKHT ile İlgili Özellikleri	32
Tablo 15. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastalara HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapi, Radyoterapi ve İsoniazid Profilaksisi	33
Tablo 16. Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Özellikleri	34
Tablo 17. Erken/Geç ve Enfeksiyöz olma durumuna göre HKHT sonrası pulmoner komplikasyon epizodlarının karşılaştırılması	35
Tablo 18. HKHT Sonrası Olan Pulmoner Komplikasyonların Mikroorganizma Gösterilme Durumu	35
Tablo 19. HKHT Sonrası Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonların Komplikasyon Zamanları ve Mikroorganizma Gösterilme Durumu	36

Tablo 20.	Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarındaki Solunum Sistemi Fizik Muayene Bulguları	36
Tablo 21.	Bronkoskopi yapılan hastaların özellikleri	37
Tablo 22.	Fleksible Bronkoskopi ile Mikroorganizma Gösterilme Sonuçları	38
Tablo 23.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonlarda Gösterilen Mikroorganizmalar	39
Tablo 24.	HKHT Sonrası Gelişen Enfeksiyöz Olmayan Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Tanıları	40
Tablo 25.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarında Uygulanan Tedaviler	40
Tablo 26.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Prognozları ve Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastaların Takibi	41
Tablo 27.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Cinsiyet ve HKHT Sayıları Açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 28.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Özellikleri	43
Tablo 29.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen	44
Tablo 30.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Birinci HKHT ile İlgili Özellikleri	45
Tablo 30-1.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların İkinci HKHT ile İlgili Özellikleri	46
Tablo 31.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapiler, Radyoterapi ve İzoniazid Profilaksisi Karşılaştırması	47
Tablo 32.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Cinsiyet ve HKHT Sayıları Açısından Karşılaştırılması	48
Tablo 33.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların Tanı Yaşları, HKHT Yaşları, Tanı HKHT Arasında Geçen Süre	49

Tablo 34.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Tanı Grupları ve Tanıların Dağılımı	50
Tablo 35.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonların Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların Birinci HKHT ile İlgili Özellikleri	51
Tablo 35-1.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonların Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların İkinci HKHT ile İlgili Özellikleri	52
Tablo 36.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapi, Radyoterapi ve İzoniazid Profilaksisi	53
Tablo 37.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastalara Uygulanan Tedaviler	53
Tablo 38.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Cinsiyet ve HKHT Sayıları Açısından Karşılaştırılması	54
Tablo 39.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonların Enfeksiyöz, Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Demografik Özellikleri	55
Tablo 40.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Tanı Grupları ve Tanıların Dağılımı	56
Tablo 41.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastaların Birinci HKHT ile İlgili Özellikleri	57
Tablo 41-1.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastaların İkinci HKHT ile İlgili Özellikleri	58
Tablo 42.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastaların HKHT	

	Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapiler, Radyoterapi ve İzoniazid Profilaksisi Karşılaştırması	59
Tablo 43.	HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz, Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastalara Uygulanan Tedaviler	60
Tablo 44.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Öncesi Son Bir Aydaki Spirometre Değerlerinin Medyan Dağılımı	61
Tablo 45.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Öncesi Son Bir Aydaki Spirometre Değerlerinin Düşük Yada Normal Olup Olmamalarına Göre Dağılımları	62
Tablo 46.	Azalmış FEV ₁ ve FVC Değerlerinin Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	62
Tablo 47.	Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Sonrası 7 Yılda Spirometre Değerlerinin Medyan Dağılımı	63
Tablo 48.	Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Sonrası 7 Yılda Spirometre Değerlerinin Düşük Yada Normal Olup Olmamalarına Göre Dağılımları	63
Tablo 49.	Bronşiyolit Obliterans Gelişen Hastaların HKHT Öncesi ve HKHT Sonrası Solunum Fonksiyon Testi Değerlerinin Dağılımı	67
Tablo 50.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların Tanı Yaşları, HKHT Yaşları, Tanı HKHT Arasında Geçen Süre , HKHT Sonrası Takip Süresi	68
Tablo 51.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların Tanı Grupları ve Dağılımları	69
Tablo 52.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların HKHT ile İlgili Özellikleri	70
Tablo 53.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarındaki Solunum Sistemi Fizik Muayene Bulguları	71

Tablo 54.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonların Epizodlarının Özellikleri	71
Tablo 55.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Enfeksiyöz Olmayan Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Tanıları	72
Tablo 56.	HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarında Uygulanan Tedaviler	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) günümüzde birçok malign ve malign olmayan hastalıkta tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. HKHT sonrası birçok sistem ile ilgili komplikasyon görülebilmektedir. HKHT sonrasında oluşan pulmoner komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Bu nedenle HKHT sonrası pulmoner komplikasyonların önlenmesi, erken tanınması ve tedavisi çok önemlidir. Literatürde erişkinlerde HKHT sonrası görülen pulmoner komplikasyonlar ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Fakat çocuklarda HKHT sonrası pulmoner komplikasyonları ile ilgili çalışmalar yeterli değildir.

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde HKHT yapılan ve pulmoner komplikasyon gelişen hastalar incelenmiş, pulmoner komplikasyon sıklığı, hastaların komplikasyon sayıları, komplikasyonun kaçınıcı gün çıktığı, komplikasyon dönemi (erken-geç), komplikasyonun türünün (enfeksiyöz-enfeksiyöz olmayan) belirlenmesi; ayrıca pulmoner komplikasyon olan ve olmayan hastaların cinsiyet, tanı, tanı yaşları, nakil yaşları, tanı nakil arasındaki süreler, kaç defa nakil yapıldığı, donör tipleri, kök hücre kaynakları, donör cinsiyetleri, donör ve alıcı arasında cinsiyet farkı olup olmadığı, kullanılan kemoterapi tedavileri, radyasyon alıp almadığı, önceden akciğer hastalığı olup olmadığı, nakil ünitesine akciğer komplikasyonu ile devredilip devredilmediği açısından karşılaştırılarak HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Hematopoetik kök hücre (HKH), kemik iliği, periferik kan ve kordon kanından elde edilebilen, kendini yenileme ve farklılaşma özelliğine sahip erişkin tip bir kök hücredir. Hastanın kendisinden ya da doku grubu uyumlu bir başka kişiden hematopoetik kök hücrelerin toplanıp, hazırlama rejiminden sonra hastaya verilmesine hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) denilmektedir. HKHT birçok malign ve malign olmayan hastalıkta tedavi edici bir yöntem olarak kullanılmaktadır. HKHT endikasyonları Tablo 1’de verilmiştir. İlk HKHT 1957 yılında Thomas ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çocuklarda ilk HKHT 1968 yılında immün yetmezlikli bir olguya yapılmıştır. Kök hücre nakli kişinin kendisinden ya da başkasından olmak üzere otolog ve allojenik olarak yapılabilir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği kök hücreleri, periferik kök hücreleri, kordon kanı kök hücreleri kullanılmaktadır. Allojenik HKHT’da kök hücreler yakın akraba bireylerinden ya da akraba olmayan kişilerden elde edilir. Allojenik transplantasyon için en uygun donör human lökosit antijenleri (HLA) alıcı ile en yakın olarak eşleşen vericidir. HLA uygunluğu graftin reddi ve ‘graft versus host’ hastalığı (GVHH) için önemlidir. Transplantasyon öncesi mevcut kemik iliğinin yok edilmesini ve donör kök hücrelerinin kemik iliğine rahatça yerleşmesini sağlayacak immüsupresyon yapan hazırlık rejimleri uygulanır. Primer hastalık ve daha önce oluşmuş olan organ komplikasyonlarına göre farklı hazırlık rejimleri uygulanır. Hazırlama rejimleri kemoterapi kombinasyonlarını ve bazen de total vücut ışınlanmasını içerir. Hazırlık rejimleri kemoterapi dozları ve yoğunluklarına göre miyeloablatif (ağır) ve myeloablatif olmayan (hafif) olmak üzere ikiye ayrılır. Myeloablatif olmayan hazırlık rejimlerinin miyeloablatif hazırlık rejimlerine göre toksisite ve enfeksiyonun daha az, relaps riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (1,2).

Tablo 1. HKHT Endikasyonları (1,2)

- Akut lenfoblastik lösemi (ALL)
- Akut myeloblastik lösemi (AML)
- Juvenil myelomonositik lösemi (JMML)
- Myelodisplastik sendrom (MDS)
- Kronik myelositik lösemi (KML)
- Talasemi majör
- Orak hücreli anemi
- Fankoni aplastik anemi (FAA)
- Diğer aplastik anemi
- Akkiz aplastik anemi
- Primer immün yetmezlikler (PİY)
- Kronik granülatöz hastalık (KGH)
- Konjenital nötropeni
- Hemafagositik sendrom (HFS)
- Sfingolipidler: Gaucher, Nieman Pick hastalığı, Globoid lökodistrofi, Metakromatik lökodistrofi
- Adrenolökodistrofi (ALD)
- Mukopolisakkaridozlar :Hurler, Hurler -Scheie, Maroteaux-Lamy
- Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalomiyopati (MNGİE)
- Osteopetrozis
- Lenfoma
- Nöroblastom
- Wilms tümörü
- Ewing sarkom
- Osteosarkom
- Rabdomyosarkom
- Retinoblastom
- Beyin tümörleri
- Germ hücreli tümörler

2.2. HKHT Sonrası Görülen Komplikasyonlar

Hazırlayıcı rejimlerde kullanılan kemoterapi ve radyoterapi alıcının tüm organlarını etkileyebilir HKHT sonrası birçok sistem ile ilgili komplikasyon görülebilmektedir. Komplikasyon gelişmesinde bireysel yatkınlık, alıcının yaşı, kullanılan immunsupresif tedaviler, verici tipi, kök hücre kaynağı, transplant öncesi tedavilerle ilişkili toksisiteler rol oynamaktadır. Transplantasyon sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken dönem komplikasyonlar; ilk 100 günden sonra gelişen komplikasyonlar geç dönem komplikasyonlar olarak adlandırılmaktadır (3,4,5,6,7). Bu komplikasyonlar Tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 2. HKHT Sonrası Görülen Komplikasyonlar (3,4,5,6,7)

<p>Enfeksiyonlar</p> <p>Graft versus host hastalığı : Akut-kronik</p> <p>Graft başarısızlığı, primer hastalığın tekrarlama riski</p> <p>Oküler komplikasyonlar : Katarakt, keratokonjunktivit</p> <p>Kas-iskelet sistemi sorunları ve kemik mineralizasyon bozuklukları: Osteopeni, osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati</p> <p>Endokrin komplikasyonlar: Hipotiroidi, hipoadrenalizm, hipogonadizm, büyümenin gecikmesi, glikoz dengesi bozuklukları, dislipidemi ve metabolik sendrom gibi</p> <p>Gastrointestinal komplikasyonlar: Bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, özefajit, kolit, tifilit hepatit, transaminazlarda artış, siroz, kolesistit, pankreatit, venookluziv hastalık</p> <p>Hematolojik, onkolojik ve immünolojik komplikasyonlar: İmmün sitopeni, eozinofili, hipo-hiper gamaglobulinemi, tromboz, sekonder malignansiler</p> <p>Nörolojik komplikasyonlar: İskemi, tromboz, kanama, ensefalopati, periferik nöropati, ataksi, nöbet</p> <p>Renal komplikasyonlar: Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, trombotik mikroanjyopati, hemorajik sistit</p> <p>Kardiyak komplikasyonlar: Restriktif ve dilate kardiyomyopati, kalp yetmezliği, aritmi</p> <p>Psikososyal problemler,</p> <p>İnfertilite</p>
--

2.3. HKHT Öncesi Pulmoner Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri

HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlarda altta yatan primer hastalık önemli risk faktörüdür; örneğin orak hücreli anemide sıklıkla akciğer infarktına ikincil akut göğüs sendromu görülmektedir. Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapi ilaçları ve radyasyon, transplantasyon sonrası pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Siklofosomid, busulfan ve bleomisin pulmoner toksisitesi bilinmektedir. Bu ilaçlar interstisyel akciğer hastalığına, fibroze, pnömoniye neden olabilir. Radyasyon tedavisi pnömonitise ve pulmoner fibroze neden olabilir. Kök hücre kaynağının allojenik ve otolog olmasına göre komplikasyon tipleri değişebilmektedir. Allojenik transplantasyonlardan sonra enfeksiyöz komplikasyonlar daha sık görülmektedir. Transplantasyon öncesi pulmoner enfeksiyon özellikle mantar ve viral enfeksiyon, geçirilmiş torakal cerrahi, kronik aspirasyon, gastroözefagial reflü transplantasyon sonrası pulmoner komplikasyon riskini arttırmaktadır. Hastanın beslenme durumu, malnutrisyon olup olmadığı pulmoner komplikasyonlar için diğer bir risk faktörüdür. GVHH gelişen hastalarda daha sık pulmoner komplikasyon görüldüğü bildirilmiştir. Transplantasyon öncesi solunum fonksiyon testlerinde anormallik olan kişilerde erken dönemde solunum yetmezliği geliştiği ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,9,10,11,12,13). Pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri Tablo 3'te sunulmuştur. HKHT yapılacak hastaların HKHT öncesi pulmoner değerlendirilmesi HKHT sonrası görülebilecek komplikasyonları ön görmede yardımcı olabilmektedir (13). HKHT öncesi pulmoner komplikasyonları değerlendirmek için yapılması gerekenler Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 3. HKHT Öncesi Pulmoner Komplikasyonlar İçin Risk Faktörleri

✓ Primer hastalık
✓ İleri yaş, tanı ve transplantasyon arasındaki sürenin uzun olması
✓ HKHT öncesi solunum fonksiyon testinde (SFT) anormallik
✓ HKHT öncesi eşlik eden komorbid durumlar, malnutrisyon, önceden akciğer hastalığı olması
✓ Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapikler, radyasyon
✓ Donör tipi (Allojenik-otolog)
✓ GVHH

Tablo 4. HKHT Öncesi Pulmoner Değerlendirme

Hikaye
Fizik muayene
Laboratuvar
Böbrek fonksiyon testi
Karaciğer fonksiyon testi
Tam kan sayımı
İmmünglobulinler
Viral seroloji
Albumin-protein-vitamin düzeyleri
Tüberkülin deri testi (TDT)
Ekokardiyografi-elektrokardiyografi
Ön-arka akciğer grafisi (PAAG)
Toraks bilgisayarlı tomografi (BT)
Solunum fonksiyon testi (SFT)
6 dakika yürüme testi

2.4. HKHT Sonrası Görülen Pulmoner Komplikasyonlar

HKHT sırasında ve sonrasında oluşan pulmoner komplikasyonlar morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Erişkinlerde transplantasyon sonrası pulmoner komplikasyon görülme sıklığı %40-60, mortalite sıklığı % 30 olarak bildirilmiştir (14). Pediatrik grupta sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Pulmoner komplikasyonlar komplikasyon başlama zamanına göre erken ve geç; enfeksiyon etkeni olup olmamasına göre enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar olmak üzere ayrılır (15). Tablo 5'te HKHT sonrası görülen pulmoner komplikasyonlar zaman ve enfeksiyöz olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. Enfeksiyöz komplikasyonlar allojenik transplantasyonlarda daha yoğun immünsupresif kullanımına bağlı daha sık görülmektedir. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar allojenik ve otolog transplantasyonlarda benzer sıklıkta görülmektedir. Enfeksiyöz komplikasyonlarda laboratuvar patojeni tanımlamak her zaman olmamakla beraber mümkündür.

Enfeksiyöz olmayan komplikasyonları tanımlamak ve kanıtlamak daha güçtür (16). Yıllar içinde profilaktik antibiyotik, antiviral ve antifungal tedaviler ile enfeksiyöz komplikasyonlar azalırken, enfeksiyöz olmayan komplikasyonların insidansı aynı kalmaktadır (10,15).

Tablo 5: HKHT Sonrası Görülen Pulmoner komplikasyonlar (15)

	(0-30 gün)	(30-100 gün)	(>100 gün)
Enfeksiyöz komplikasyonlar	-Gram negatif ve gram pozitif bakteriler - <i>Candida</i> - <i>Aspergillus</i> - <i>Herpes simpleks virus</i> -Diğer viral enfeksiyonlar	-Gram pozitif bakteriler - <i>Candida</i> - <i>Aspergillus</i> - <i>Pnömosistis jiroveci</i> - <i>Sitomegalovirüs</i> -Diğer viral enfeksiyonlar	-Kapsüllü bakteriler - <i>Nokardiya</i> - <i>Aspergillus</i> - <i>Pnömosistis jiroveci</i> - <i>Herpes zoster virüs</i> , - <i>Sitomegalovirüs</i> -Diğer viral enfeksiyonlar
Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar	-Oral-perioral komplikasyonlar -İdiyopatik pulmoner sendrom (IPS) -Pulmoner ödem -Venookluzif hastalık (VOH) -Diffüz alveolar hemoraji (DAH) -Periengrafmant respiratuar distress sendromu (PERDS)	-Akut GVHH -Pulmoner sitolitik trombi -Akut radyasyon pnömonisi -İdiyopatik pulmoner sendrom (IPS) -Venookluzif hastalık (VOH) -Diffüz alveolar hemoraji(DAH)	-Kronik GVHH -Hava kaçış sendromu -Posttransplant lenfoproliferatif hastalık(PTLH) -Bronşiyolitis obliterans (BO) -Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)

2.4.1.Enfeksiyöz Komplikasyonlar

0-30 Gün Arası Görülen Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Kullanılan hazırlama rejiminin ağırlığına göre nakil sonrası mukozada oluşan hasar fırsatçı enfeksiyon riskini artırır. Kordon kanı naklinde uzun süren nötropeni ile santral venöz kateter varlığı da enfeksiyon riskini arttıran diğer risk faktörleridir. Bu dönemde granulosit-koloni stimüle edici faktör kullanımı veya periferik kök hücre nakli uygulanması nötropeni süresini kısaltarak enfeksiyon riskini azaltabilmektedir. Bu fazda en sık görülen etkenler bakterilerdir (12).

Bakteriyel pnömonide ateş, akciğer parankiminde yeni oluşan infiltrasyon görülür. Kan ya da balgam kültüründe mikroorganizma gösterilir. Tanıda ayrıca bronkoalveolar lavaj (BAL), histopatoloji ve doku kültüründen de faydalanılır. Sıklıkla transplantasyon sonrası nötropenin de eşlik ettiği ilk otuz günde görülür. İnsidansı %20-50' dir (15). Hazırlık rejimi , nötropeni ve mukozite bağlı aspirasyon risk faktörüdür (17). Ateşi ve nötropenisi olan hastalarda bakteriyel pnömoni akılda tutulmalı ve ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Gram negatif bakteriler (*Escherichia coli*, , *Pseudomonas aeruginosa* ve *Klebsiella pneumonia*) daha sık görülür. Son zamanlarda katater kullanımına bağlı olarak gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve Streptokokların sıklığı artmaktadır (10).

Lenfopeni viral enfeksiyonlar için risk faktörüdür. En sık *Respiratuar Sinsityal Virüs* (RSV) , *İnfluenza* ve *Parainfluenza* görülür. HKHT sonrası akut respiratuar semptomu olan hastaların 1/3' ünden bu 3 üç mikroorganizma izole edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda tedavi edilmemiş RSV pnömonisinin mortalitesi % 80 olarak bildirilmiş. Respiratuar semptomların başında aerosol ribavirin ve intravenöz immünglobulin tedavisi ile mortalite azalmıştır (18,19). *İnfluenza* ve *Parainfluenza* enfeksiyonlarına bağlı mortalite düşüktür. Respiratuar semptomların başlangıcında itibaren 48 saat içinde verilen oseltamivir tedavisi ile pnömoni engellenebilir (20). *Herpes simpleks virus* (HSV) seropozitif alıcılarda enfekte orofarengal salgılardan doğrudan veya ikincil olarak kan ile yayılarak lokalize bronkopnömoni veya interstisyel pnömoniye yol açmaktadır. Bu dönemde HSV seropozitif alıcılarda uygulanan asiklovir profilaksisi komplikasyonları azaltmaktadır. BT'de fokal - multifokal opasiteler veya diffüz pnömoni görülür. *Human Herpes Virus 6* (HHV 6) da transplantasyon sonrası interstisyel pnömonitisi olan hastaların solunum

yollarından izole edilmiştir. *Adenovirus* ve *Rhiovirus* da bu dönemde görülebilmektedir (12,17).

Mantar enfeksiyonlarından *Candida* sıklıkla fungami, nadiren pnömoni yapar. Flukanazol profilaksisi ile sıklığı azalmıştır. En sık *Candida albicans* görülür. Enfeksiyon için risk faktörleri allojenik transplantasyon, ileri yaş, GVHH ve radyasyondur. BT’de bilateral konsolidasyon ve multiple nodüller görülür (21).

Aspergillus enfeksiyonları sık olmamakla beraber görülür. Nakil öncesi myeloablatif tedavi almış olan, AML ve relaps ALL olguları ile invazif aspergillozis geçirme öyküsü olan hastalarda daha sık görülür (12).

Zygomycetes görülme sıklığı artmaktadır. Görülme sıklığının artmasında vorikonazol profilaksisi suçlanmaktadır. *Zygomycetes* enfeksiyonunun prevalansı %1,9’dur. Risk faktörleri iyi kontrole edilemeyen diabetes mellitus, nötropeni, steroid kullanımı ve sık transfüzyona bağlı demir birikimidir. Pulmoner tutulumu olan hastaların çoğunda sinüs ve rhinoserebral tutulum vardır. Ateş, öksürük, göğüs ağrısı ve dispne ile prezente olur. Radyolojik olarak aspergillozisten ayırmak ve kültürde üretmek zordur. Mortalitesi yüksektir. Tedavisi amfoterisin B ve cerrahidir (15,17).

30-100 Gün Arası Görülen Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Hücrel immun yetersizlik nedeni ile enfeksiyon riskinin en sık görüldüğü fazdır. Akut GVHH gelişimi, uzun süreli steroid kullanımı en önemli risk faktörleridir. Bu fazda, bakteriyel enfeksiyonlar yerine ilk sırada viral ve fungal etkenler rol alır (12).

İnvazif aspergillozis en sık görülen enfeksiyonlardandır. *Aspergillus fumigatus* allojenik transplantasyonlarda %5-30, otolog transplantasyonlarda %1-5 oranında görülür. İki haftadan daha uzun süredir nötropenik olan hastalarda ve immünsüpresif kullananlarda vorikanazol ya da posokonazol profilaksisi önerilmektedir. Profilaksi tedavileri ile sıklığı azalmıştır. İnvazif aspergilloziste en önemli risk faktörleri allojenik transplantasyon, GVHH, nötropeni, lenfopeni, steroid kullanımı, antibiyotik kullanımı ve viral enfeksiyonlardır. ‘High-efficiency particulate arrestance’ (HEPA) filtre kullanımı ile çevresel bulaş azaltılabilir. İnvaziv aspergilloziste pulmoner tutulum sıktır. Hastalarda ateş, kuru öksürük, hışıltı, göğüs

ağrısı hemoptizi görülür. PAAG normal olabilir. Klinik olarak şüpheleniliyorsa BT çekilmelidir. BT’de pulmoner nodül, konsolidasyon, pulmoner infiltrasyon, kaviter lezyon ve ‘halo sign’ olarak bilinen hilal şeklinde hava görülür. Tanıda altın standart doku tanısıdır. Fakat bu olgulardan örnek almak zordur. Kanda ve BAL’da aspergillus galaktomannan bakılabilir. BAL daha sensitiftir. Tedavide vorikanazol, posokonozol ve ekinokandin kullanılır. Seçilmiş vakalarda cerrahi yapılabilir (12,15,17).

CMV bu dönemdeki en sık viral pnömoni etkenidir. Kronik GVHH olan hastalarda geç dönem CMV enfeksiyonuna yatkınlık vardır. CMV enfeksiyonu immüsupresyon nedeniyle aktive olan latent enfeksiyon sonucu görülür. Vericinin CMV pozitif olması, CMV pozitif kan ürünü kullanılması, ileri yaş, immüsupresyon, radyasyon risk faktörleridir. Profilaktik gansiklovir kullanımı ile sıklığı azalmaktadır. Fakat gansiklovirin myelosüpresyon etkisi kullanımını sınırlamaktadır. Ateş, öksürük, dispne ve hipoksi görülür. BT’de bilateral mikronodüller ve konsolidasyon görülür. Tanı klinik, radyolojik, kan ya da bronkoalveolar lavajda CMV DNA Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), dokuda viral inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi ile konur. BAL’da CMV PCR pozitifliğinin tanısal değeri tartışmalıdır; her zaman CMV pnömonisini göstermez fakat asemptomatik olgularda daha sonra pnömoni gelişme riski olduğu için tedavi düşünülmelidir. Tedavisinde gansiklovir ve CMV immünglobulin kullanılır (12,15,17).

HHV ve *Herpes Zoster Virusa* (HZV) bağlı pnömoni nadir görülür. Genellikle orafarinks ve trakea enfeksiyonuna ikincil gelişir. Tomografide fokal, multifokal opasiteler veya diffüz pnömoni görülür (12,15,17).

Pnömosistis jirovecii ilk olarak protozoa sınıfında tanımlanmış, daha sonra mantar olduğu anlaşılmıştır. Transplantasyon sonrası bir ve beşinci aylarda görülür. Profilaktik ko-trimaksazol kullanımı nedeniyle sık görülmez. Profilaksi uygulanmadığında gelişebilir. Genellikle akut başlangıçlıdır. Ateş, dispne, hipoksemi ve difüz infiltrasyonlarla seyredir. PAAG’de difüz retiküler gölgeler yaygın konsolidasyona ilerleyebilir. BT’de buzlu cam alanları izlenir. Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği belirgindir. Tanıda indüklenmiş balgam ve BAL değerlidir. Tedavide ko-trimaksazol kullanılır (12,15,17).

100 Günden Sonra Görülen Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Nakilden 100 gün sonra immunsupresif tedavinin azaltılarak kesilmesi immün yapılanmaya yol açarak bu dönemin daha az riskli geçmesini sağlar. Ancak kronik GVHH, immün supresyon, HLA uyumsuz donör, hipogamaglobulinemi enfeksiyon riskini arttırmaktadır (12,15,17).

Kapsüllü bakterilerden *Haemophilus influenzae* ve *Streptococcus pneumonia* geç dönemde (>100 gün) görülür. *Mycobacterium tuberculosis* ve nontuberküloz mycobacterialar endemik olmayan bölgelerde çok nadir (%0,1-0,25) görülür, endemik bölgelerde (%16) akılda tutulmalıdır (12,15,17).

Bu dönemde de geç CMV reaktivasyonu steroid kullanımı, GVHH ve CD 4 lenfosit düşüklüğüne bağlı görülebilmektedir. Diğer viral enfeksiyonlardan *Adenovirus*, HHV 6 ve *Human Metapneumovirus* (HMPV) da görülebilmektedir (12,15,17).

İnvaziv aspergillozis enfeksiyonu bu dönemde de görülebilmektedir (12,15,17).

2.4.2. Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonlar

Erken enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar

Oral-perioral komplikasyonlar: Oral perioral komplikasyonlar transplantasyon sonrası en erken görülen komplikasyonlardır. Hazırlık rejiminde kullanılan kemoterapötikler ve radyasyonun neden olduğu mukozit sonucu oluşmaktadır. Mukozit laringeal ve epiglotik ödeme, bunun sonucunda üst solunum yolu obstrüksiyonuna sebep olur. Genellikle ilk iki haftada görülür. Pulmoner enfeksiyon riskini ve hastanede kalış süresini arttırmaktadır (13). Genellikle lokal tedaviler kullanılır. Ciddi vakalarda entübasyon ve mekanik ventilasyon gerekebilir (9).

Pulmoner ödem: Pulmoner ödem transplantasyon sonrası sık görülmektedir. Genellikle ilk ikinci ve üçüncü haftalarda görülür. İnsidansı tam olarak bilinmemektedir. Allojenik ve otolog trasplantasyonlarda eşit sıklıkta görülür. Etiyolojide aşırı sıvı yükleme, kardiyak disfonksiyon veya renal disfonksiyonun neden olduğu hidrostatik basınç artışı ya da pulmoner toksisiteye veya sepsise bağlı pulmoner

kapillerin geçirgenliğinde artış rol oynamaktadır. Takipne, dispne, kilo alımı, hipoksemi görülür. Dinlemekle akciğer bazallerinde ral duyulur. PAAG'de bilateral infiltrasyon ve plevral efüzyon görülür. Akciğer grafisi pulmoner ödem ve diğer etiolojilerden farklı değildir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) septal kalınlaşma, pulmoner damarlarda genişleme, bronşiyal duvarlarda genişleme, kardiyomegali ve plevral efüzyon görülür (13,16). Dikkatli fizik muayene, günlük kilo takibi, uygun sıvı resusitasyonu ve diüretikler ile önlenabilir. Tedavide sıvı kısıtlaması, diüretik, oksijen desteği verilmeli, fayda görülmezse steroid verilebilmektedir. Nadir olarak bazı hastalarda ciddi solunum sıkıntısı ve mekanik ventilasyon gereksinimi görülebilir (9).

Plevral efüzyon: Sık görülmesine rağmen kısıtlı bilgi vardır. Aşırı sıvı ve kan ürünü yüklenmesi, VOH, rekürren malignansi, pulmoner enfeksiyonlar ve cerrahi komplikasyonlara bağlı efüzyon görülebilir. Efüzyon genellikle sağda veya bilateraldir. Klinik olarak enfeksiyon bulgusu yoktur. Torasentez yapılmasına gerek yoktur ancak ağır semptomatik hastalarda semptomları rahatlamak amacıyla yapılabilir (9,12).

Venookluzif hastalık (VOH): Nadir görülen ve nedeni tam olarak anlaşılamamış bir komplikasyondur. Enfeksiyon ve ilaç toksisitesinin neden olduğu endotel hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Pulmoner venüllerde fibrozis ve proliferasyon ile karakterizedir. İkinci ve altıncı aylarda görülür. Etiyolojide kemoterapötikler ve tekrarlayan transplantasyon suçlanmaktadır. Pulmoner hipertansiyon, dispne ve radyolojik pulmoner ödem tablosu klinik triadını oluşturur. Hipoksemi görülür. PAAG'de yama tarzında infiltrasyon, YÇBT'de pulmoner arterlerde genişleme, sağ kalpte genişleme, sentrilobuler opasiteler, interlobuler septalarda kalınlaşma ve mediastinel lenf nodları görülür. Kesin tanı biyopsi ile konur (9,13). Prognozu kötüdür. Yüksek doz steroid ve heparinden fayda gören vakalar mevcuttur (15).

İdiyopatik pulmoner sendrom (IPS): IPS transplantasyon sonrası enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan herhangi bir nedenin bulunmadığı diffüz akciğer hasarı olarak tanımlanır. İdiyopatik interstisyel pnömonitis olarak da bilinir. Erişkin serilerde insidansı %5-10 olarak bildirilmiştir. Çocuklarda nadir görülür. Otolog transplantasyonlarda daha az görülür. Nakil sonrası ilk zirvesini ikinci haftada, ikinci

zirvesini ise altıncı yedinci haftalarda yapar. Hipoksemi, dispne non produktif öksürük görülür. Dinlemekle ral duyulur. SFT'leri restriktif paterndedir. PAAG'de diffüz infiltrasyon görülür. 1993 National Heart -Lung and Blood Enstitüsüne göre tanı kriterleri şu şekildedir: Pnömoni semptom ve bulgularının olması, kan gazında hipoksemi, SFT'de restriktif patern görülmesi, PAAG'de ve veya BT'de yaygın infiltrasyonların görülmesi, enfeksiyon olmamasıdır. BAL'da ya da transbronşiyal biyopside herhangi bir mikroorganizma saptanmaz. Tanı için şart olmamakla birlikte 14 gün sonra yapılan kontrol BAL'da da enfeksiyon gösterilemez. Açık biyopsi önerilmez. Biyopsi yapılan vakalarda interstisyel pnömoni ve diffüz alveolar hemoraji olmak üzere iki farklı histopatoloji görülür. Risk faktörleri, akut GVHH, GVHH profilaksisi, ileri alıcı yaşı, total vücut ışınlanması, myeloablatif hazırlık rejimi, yüksek doz nitrozüre deriveleri, pretransplant SFT düşüklüğü, tanı ile transplantasyon arası sürenin uzun olması, malignansilerde transplantasyon, HLA uygunsuzluğu olarak tanımlanır (9,13,22). Kesin tedavisi yoktur. Steroid kullanılan çalışmalar vardır. Etanersept ve soluble alfa Tümör nekroz faktör (TNF) proteinin akciğer fonksiyonunu düzelttiğini gösteren çalışmalar vardır. Mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteren vakaların prognozu kötüdür. Mortalitesi % 70' dir (22).

Peri-engrafmant respiratuar distress sendromu (PERDS): Nötrofil engrafmantı ile beraber ile ortalama 11 (4-25) günde, en erken doksan altıncı saatte görülür. İnsidansı düşüktür (%5) (13). Otolog transplantasyonlarda daha sık görülür. Patogenezi tam anlaşılamamıştır. Engrafmant sırasında açığa çıkan proinflatuar sitokinler suçlanmaktadır. 'Granulocyte colony stimulating factor' (GCSF) kullanımı ve otolog transplantasyonlardaki hızlı engrafmant en önemli risk faktörüdür. GCSF kullanımı sonrası açığa çıkan sitokinler (TNF alfa,IL 1,beta- IL 8) alveolar geçirgenliği ve nötrofil göçünü arttırmaktadır (22). Ateş, eritematöz döküntü, non kardiyojenik pulmoner ödem ve hipoksemi ile karakterizedir. YÇBT'de interlobuler septalarda kalınlaşma, bilateral opasite, perihiler-peribronşiyal konsolidasyon ve plevral efüzyon görülür. Görüntüleme ile diğer komplikasyonlardan ayırmak zordur. BAL ve invaziv örneklemelerde patojen mikroorganizma üretilmez (13). Tanı için spesifik kriterler vardır. Major kriterler enfeksiyon ile açıklanamayan 38,3 C nin üzerinde ateş, vücudun %25 inde eritrodermatöz döküntü, kardiyojenik ödeme bağlı olmayan yaygın pulmoner infiltrasyon ve hipoksidir. Minör kriterler hepatik disfonksiyon, renal

yetmezlik, kilo alımı (%2,5) diğer nedenlerle açıklanamayan ensefalopatidir. Tanı için 3 major yada 2 major ve en az 1 minör kriter gereklidir. Prognozu iyidir. Kendiliğinden düzelir. Tedavisi destek tedavisidir. Tam kanıtlanmamakla birlikte steroidden fayda gördüğüne ilişkin yayınlar vardır. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan, ikincil enfeksiyon gelişen vakalarda prognoz kötüdür (22).

Diffüz alveolar hemoraji (DAH): Transplantasyon sonrası görülen ciddi bir komplikasyondur. Otolog transplantasyon sonrası ve erişkinlerde daha sık görülmektedir. Çocuklarda insidansı %5 olarak bildirilmiştir. Etiyolojisi net bilinmemektedir. Bir çalışmada 40 yaşından sonra transplantasyon, radyasyon, solid malignensi nedeniyle transplantasyon, enfeksiyon, trombositopeni risk faktörleri olarak bulunmuştur (9). Başka bir çalışmada trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluklarının risk faktörü olmadığı, diffüz alveolar hemorajisi olan hastalarda trombosit sayısının daha düşük olmadığı ve trombosit infüzyonunun tedavide işe yaramadığı belirtilmiştir (16). Son çalışmalarda diffüz mikroanjyopati ve diffüz alveolar hemoraji arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Engrafmanı takiben ilk 30 gün içinde görülür. Aniden gelişen ve hızlı ilerleyen dispne ve hipoksemi görülür. Produktif olmayan öksürük ve ateş vardır. Hemoptizi nadirdir. Dinlemekle ral duyulur. BAL'da alveol yüzeyinin %30'unda hemoraji, nötrofili ve lenfopeni görülür. Tanı kriterleri şunlardır: 1) PAAG'de alveolar hasarı gösteren multilobar yaygın pulmoner infiltrasyon olması, pnömoni semptom ve bulgularının olması 2) Enfeksiyon olmaması 3) BAL'da %20 ve daha fazla hemosiderin yüklü makrofaj olması yada alveol yüzeyinin % 30'undan fazlasında hemoraji olmasıdır. Tedavide yüksek doz steroid kullanılır. Mortalite yüksek doz steroid verilenlerde % 67; destek tedavi alanlarda %90 olarak bildirilmiştir (22). Bir çalışmada antifibrinolitik tedavinin mortaliteyi azalttığı belirtilmiştir (23). Erken dönem pulmoner komplikasyonlardan IPS, DAH, PERDS karşılaştırması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Erken Dönem Enfeksiyöz Olmayan Komplikeasyonların Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	DAH	IPS	PERDS
İnsidans	%5	%5-10	%5
Transplantasyon	Otolog>Allojenik	Allojenik>Otolog	Otolog>Allojenik
Ortaya Çıkış	Erken akut	Geç-subakut	Erken 96 saat içinde
Klinik	Öksürük,ateş,hemoptizi	Hipoksi, dispne, öksürük	Eritematöz döküntü, non kardiyojenik pulmoner ödem, hipoksi
Tanı	Klinik, radyoloji, BAL	Klinik,radyoloji, BAL, SFT	Klinik,radyoloji
Radyoloji	Multilobar yaygın pulmoner infiltrasyon	Bilateral konsolidasyon-infiltrasyon	İnterlobuler septalarda kalınlaşma- bilateral opasite- perihiler-peribronşiyal konsolidasyon - plevral efüzyon
BAL	Hemoraji-lenfopeni-nötrofili	Mikroorganizma gösterilemez	Mikroorganizma gösterilemez
Histopatoloji	Hemoraji	İnterstisyel pnömoni ve diffüz alveolar hemoraji	Yok
Steroide yanıt	Orta	Kötü	İyi
Prognoz	Kötü	Kötü	İyi

DAH:Diffüz alveolar hemoraji, IPS:İdiyopatik pulmoner sendrom

PERDS:Peri-engraftmant respiratuar distress sendromu

Akut GVHH: Allojenik transplantasyonlarda ve HLA tam uygun olmayan transplantasyonlardan sonra görülmektedir. Otolog transplantasyonlardan sonra görülmez. Akut GVHH, transplantasyon sonrası ilk 100 gün %50-75 oranında görülür. Deri, karaciğer, gastrointestinal sistem etkilenir. Pulmoner tutulum nadirdir.

Bilgisayarlı tomografide pulmoner ödemi taklit eden diffüz alveoler ve interstisyel opasiteler görülebilir (9,16).

Radyasyon pnömonisi: İnsidansı % 7'dir. Radyasyon sonrası 1-3 ay içinde görülür. Dispne en sık görülen semptomdur. Dispneyi takiben öksürük ve ateş görülür. Tam kan sayımında lökositoz ve eritrosit sedimentasyon artışı görülür. SFT'leri restriktif paterndedir. Akciğerin difüzyon kapasitesi azalmıştır. Total radyasyon dozu, akciğer kapasitesi, daha önce radyasyon alıp almadığı, kemoterapi ve steroid tedavisinin kesilmesi risk faktörleridir. Hafif ve sublinik olan hastalarda tedavi gerekmez. Semptomatik hastalarda 1-2 mg/kg steroid verilebilir (9,16).

Sitolitik trombi: Vaka düzeyinde bildirilmiş nadir bir komplikasyondur. Genelde GVHH gelişen allojenik transplantasyonlardan sonra görülür. Patogenezi tam bilinmemektedir. GVHH suçlanmaktadır. Ateş, dispne, göğüs ağrısı ve bilgisayarlı tomografilerinde periferik akciğer nodüllerle seyreden yeni tanımlanmış bir komplikasyondur. Açık akciğer biyopsilerinin histolojik incelemesinde geniş damar duvarlarında nekrotik bazofilik tromboemboli materyalleri görülmüş, vaskülit, fungal, bakteriyel ve viral enfeksiyon lehine bulgu saptanmamıştır. Tanıda özellikle mantar enfeksiyonları ekarte edilmelidir. Tedavide immüsupresifler kullanılır (9,22).

Geç enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar

Hava kaçış sendromu ('Air leak sendromu'): HKHT sonrası görülen spontan pnömotoraks, pnömomediastinum, subkütan amfizem ve pulmoner interstisyel amfizemi tanımlamak için kullanılır. Genellikle geç dönemde nadir görülür. İnsidansı net bilinmemektedir. Kronik GVHH ve bronşiyolitisi obliteransa ikincil görülür. Pnömotoraks ve pnömomediastinum PAAG'de kolayca görülebilirken pulmoner interstisyel amfizemi saptamak zordur. Ani göğüs ağrısı, dispne ile gelip PAAG normal olan vakalarda BT çekilmelidir. Pnömotoraks için göğüs tüpü takılır. Mediastinel, subkütan ve pulmoner interstisyel amfizemin tedavisi destek tedavisidir (16).

Bronşiyolitisi obliterans: HKHT sonrası geç dönemde en sık görülen komplikasyondur. Kronik alt solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize, küçük hava yollarını etkileyen fibrotik akciğer hastalığıdır. Aslında bronşiyolitisi obliterans

histopatolojik bir tanıdır. Sık görülmesi ve her zaman histopatoloji ile tanı konulamaması nedeniyle klinik bronşiyolitisi obliterans sendromu tanımlanmıştır (24). Kronik GVHH ile beraber görülür. Kronik GVHH, geç yaş, akraba dışı donör, radyasyon, transplantasyon sonrası düşük immünglobulin düzeyleri, yutma disfonksiyonuna ikincil tekrarlayan aspirasyonlar, transplantasyon öncesi bazal FEV₁'in düşük olması ve ilk 100 günde geçirilen viral enfeksiyonlar risk faktörleridir. Allojenik transplantasyonlarda olog transplantasyonlara oranla daha sık görülmektedir. Semptomlar transplantasyon sonrası onikinci ve yirmi dördüncü aylar arasında görülür. En erken transplantasyon sonrası doksanıncı günde en geç onuncu yılda bildirilmiştir. Dispne, hışıltı, produktif olmayan öksürük görülür. Ateş bronşektaziye bağlı enfeksiyon görülen vakalarda nadiren olur. Asemptomatik hastalarda SFT ile saptanabilir. PAAG genellikle normaldir. Tanıda YÇBT kullanılır. YÇBTde mozaik perfüzyon olarak adlandırılan yama tarzında havalanma alanları, bronşiyal dilatasyon görülür. Bronşiyolitisi obliterans için patognomonik olmamakla birlikte duyarlılığı %74-91, özgülüğü %67-94' dür. SFT'de FEV₁ (<%75) ve FEV₁/FVC (<0,7) de geri dönüşü olmayan azalma görülür. Tanıda klinik, radyoloji ve SFT kullanılır. Fakat altın standart patolojidir. Sık alt solunum yolu enfeksiyonları, Pseudomonas ve diğer gram negatif bakteriler ile kolonizasyon görülebilmektedir. Spontan pnömotoraks, pnömomediasten ve cilt altı amfizemi gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Prognozu kötüdür. İmmüsupresif olarak azotioprin, kalsinörin inhibitörleri ve steroidler akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı yavaşlatabilir. Son zamanlarda azitromisin ve montelukastın akciğer fonksiyonlarını düzelttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Pediatrik bir kohort çalışmasında yüksek doz steroidin oksihemoglobin desaturasyonunu azaltarak FEV₁'de düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ciddi vakalarda akciğer transplantasyonu gerekebilir (9,13,15,22).

Bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni: Küçük hava yollarındaki ve alveolar kesedeki granülasyon dokusun aşırı proliferasyonu ile karakterize idiyopatik organize pnömonidir. Bronşiyolitisi obliteransta daha çok bronşiyoller tutulurken bronşiyolitisi obliterans organize pnömonide alveoller tutulum görülür. Transplantasyon sonrası ikinci ve onikinci aylar arasında görülür. İnsidansı %2' dir. Primer tanının lösemi olması, GVHH, radyasyon risk faktörleridir. Patogenezi tam açıklanamamıştır. Ateş, produktif olmayan öksürük, dispne olup antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen

hastalarda düşünülmalıdır (22). SFT’de restriktif bulgular vardır (FVC <80%, FEV₁/FVC >80%)(26). YÇBT’de yamasal infiltrasyonlar, nodüler opasiteler, buzlu cam alanları görülür (16). Tanıda bronkoskopi enfeksiyöz nedenleri dışlamak için önemlidir. Histolojide alveolar kesede ve küçük hava yollarında kronik interstiyel inflamasyon görülür. Bronşiyolitisi obliteransa göre prognozu daha iyidir. Steroide iyi yanıt verir (15).

Bronşiyolitisi obliterans ile bronşiyolitisi obliterans organize pnömonin farkları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Bronşiyolitisi Obliterans ile Bronşiyolitisi Obliterans Organize Pnömonin Farkları

	Bronşiyolitisi Obliterans	Bronşiyolitisi Obliterans Organize Pnömoni
İnsidans	%0-48	%2
Transplant	Allojenik	Allojenik-Otolog
Ortaya çıkış	12-24.aylar	2-12.aylar
Klinik	Öksürük-dispne-hışıltı	Dispne-öksürük-ateş
Tanı	Klinik-radyolojik-SFT	Biyopsi
Radyoloji	Yama tarzında havalanma alanları, bronşektazi, mozaik perfüzyon	Yamasal infiltrasyonlar, nodüler opasiteler, buzlu cam alanları
Solunum fonksiyon testleri	Obstruktif-Diffüzyon kapasitesi normal	Restriktif-Diffüzyon kapasitesi azalmış

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık (PTLH): Transplantasyon sonrası çok nadir görülen ciddi bir komplikasyondur. İnsidansı %1’dir. Genellikle lenf nodları, karaciğer ve dalak tutulur. Yüzde 20 vakada pulmoner tutulum bildirilmiştir. İmmünsüpresifler suçlanmaktadır. Allojenik transplantasyonlardan sonra daha sık görülmektedir. Tam uyumlu olmayan transplantasyon, vericinin EBV serolojisinin pozitif, alıcının EBV serolojisinin negatif olması, T hücre engraftının olmaması risk faktörleridir. Hazırlık rejimleri T hücre depleksiyonuna, T hücre depleksiyonu da EBV içeren B hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına neden olur. Transplantasyon sonrası ilk yıl semptom verir. Özellikle birinci ve beşinci aylar arasında zirve yapar. Periferik kanda EBV seroloji takibi ile asemptomatik dönemde saptanabilir. Semptomu olan hastalarda grafi ve bilgisayarlı tomografide konsolidasyon alanlar, çok sayıda nodüller, hiler ve mediastinel lenf nodları görülür. Tedavide ilk olarak T hücre

depleksiyonuna neden olan immünsupresyon azaltılmalıdır. Antiviral tedavi, intravenöz immünglobulin ve anti B hücre tedavisi kullanılabilir (16,22).

Pulmoner alveolar proteinozis (PAP): Pulmoner alveolar proteinozis transplantasyon sonrası surfaktan lipoproteininin alveollerde gaz değişimini engelleyecek şekilde birikmesi sonucu oluşur. Hipoksemiye neden olur. Tanı BAL' da Periyodik Asid Schiff pozitif proteinöz materyalin gösterilmesi ile konur. Tedavide de ardışık BAL ve GCSF uygulanır (13,22).

Kronik GVHH: Transplantasyondan 100 gün sonra %20-45 oranında görülür. Pulmoner komplikasyonlar akut GVHH'ye göre daha sık görülür. Kronik GVHH ve enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlar arasında ciddi ilişki vardır. En sık produktif olmayan öksürük ve dispne görülür. Dinlemekle ral ve hışıltı duyulur. Ateş yüksek değildir. Balgam görülmez. Semptomların görülmesi ortalama beş aydır. SFT'de vital kapasitede FEV₁ ve FEV₁/FVC' de düşüklük görülür. PAAG ve BT'de fokal ya da diffüz değişik derecelerde infiltrasyon görülür. Patolojide diffüz alveolar hemoraji, lenfositik interstisyel pnömoni, lenfositik bronşit ve bronşiyolitisi obliterans görülür. Tedavide steroid ve immünsupresif ajanlar verilir (9,16).

Radyasyon fibrozisi: Radyasyon sonrası altıncı ve yirmi dördüncü aylar arasında kronik akciğer hasarı oluşur. En önemli risk faktörü radyasyon pnömonitisidir. Fakat radyasyon pnömonitisi görülmeden de görülebilir. En sık pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye bağlı dispne görülür. PAAG ve BT'de ile diğer fibrozis yapan nedenlerden ve diğer etiyolojilerden ayırmak zordur. Akuttan kroniğe gidişi yakalamak için seri grafiler çekilmelidir. Hafif vakalarda diyafragma elevasyon, minör fibrozis, apikal kalınlaşma, paramediastinel fibrozis ve mediastinel genişleme görülürken ciddi vakalarda atelektazi, mediastinel şift, plevra-perikardiyal fibrozis, trakeal deviasyon görülebilir. Tedavisi yoktur. Semptomatik rahatlama için oksijen, bronkodilatör ve ekspanzonlar kullanılabilir (9).

2.5. Pulmoner Komplikasyonların Tanısında Yapılması Gerekenler

HKHT sonrası hastada pulmoner komplikasyon düşünülüyorsa detaylı bir fizik muayene yapılmalı bulgular not edilmelidir. Örneğin döküntü PERDS, kilo alımı VOH için anlamlı olabilir. Daha sonra PAAG çekilmelidir. PAAG plevral efüzyon, hava kaçış sendromları kolayca tanınabilir fakat diğer komplikasyonların tanısını koymak her zaman tanı kolay olmadığından ileri araştırmada BT ve YÇBT ile değerlendirmek gerekebilir. BT ya da YÇBT de nodüler görünüm mantar enfeksiyonunu, PTLD'yi; buzlu cam görünümü viral enfeksiyonları, IPS, DAH, PERDS ve radyasyon pnömonisini; havalanma artışı BO'sı gösterebilir. Bazı vakalar için fleksible bronkoskopi yapmak gerekebilir. BAL ile diffüz alveol hasarı saptanabilir ya da mikroorganizma izole edilebilir. Mikroorganizma ayrıca kan kültürü, balgam kültürü, DTA kültüründe ve torasentez sıvısından izole edilebilir. Serolojik teslerden CMV PCR, EBV DNA, galaktomannan kullanılabilir. SFT'lerde restiktif değişiklikler BOOP, obstruktif değişiklikler BO için karakteristiktir. Çok nadir olarak biyopsi ile tanı konan vakalar da vardır (26).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi'nde Ocak 2005 ile Aralık 2015 tarihleri arasında HKHT yapılan ve HKHT sonrasında pulmoner komplikasyon gelişen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir.

3.1. Çalışma Verileri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların cinsiyeti, tanıları, tanı yaşları, nakil yaşları, tanı nakil arasındaki süreler, kaç defa nakil yapıldığı, donör tipleri, kök hücre kaynakları, donör cinsiyetleri, donör ve alıcı arasında cinsiyet farkı olup olmadığı, kullanılan kemoterapi tedavileri, radyasyon alıp almadığı, önceden akciğer hastalığı olup olmadığı, nakil ünitesine akciğer komplikasyonu ile devredilip devredilmediği, takip süreleri belirtilmiştir. Hastaların spirometre ile yapılan SFT'leri incelenmiş, HKHT öncesi ve sonrası FVC %, FEV₁ % , FEV₁/FVC%, FEF₂₅₋₇₅ %, değerleri kaydedilmiştir. Akciğer komplikasyonu olan hastaların komplikasyon sayıları, komplikasyonun kaçınıcı gün çıktığı, komplikasyon dönemi (erken-geç), komplikasyonun türü (enfeksiyöz-enfeksiyöz olmayan), fizik muayene bulguları, nötropeni durumları, GVHH olup olmadığı , aldığı tedaviler, fleksible bronkoskopi yapılıp yapılmadığı, solunum yolu örneklerinde ve akciğerde gösterilen mikroorganizmalar, hastaların tedavi ve prognozları belirtilmiştir.

3.2.Hastaların HKHT Endikasyonlarının Gruplandırması:

Hastaların HKHT endikasyonları malignensi, kemik iliği yetmezliği, hemoglobinopati, immün yetmezlik, hemofagositik sendrom ve nörometabolik hastalık olmak üzere aşağıdaki gibi altı grupta incelendi:

- **Malignensi:** Akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi, myelodisplastik sendrom, kronik myeloid lösemi, juvenil myelomonositik lösemi, non-hodgkin lenfoma
- **Hemoglobinopati:** Talasemi majör
- **Kemik iliği yetmezliği:** Fankoni aplastik anemi, aplastik anemi, konjenital diseritropoetik anemi, 'red cell' aplazi

- **Konjenital immün yetmezlik:** Wiscott Aldrich sendromu, Hiper Ig E sendromu, MHC Class 2 eksikliği, Griscelli sendromu, konjenital nötropeni, CD 27 eksikliği, CD 3 reseptör eksikliği, purin nükleotidaz fosforilaz eksikliği, ciddi kombine immün yetmezlik, kronik granüloamatöz hastalık, lökosit adezyon defekti
- **Nörometabolik hastalık:** Osteopetrozis, adrenolökodistrofi, Krabbe lökodistrofisi, mitokondrial gastrointestinal ensefalopati, mukopolisakkaridoz, mukolipidoz, metakromatik lökodistrofi
- **Hemofagositik sendrom**

3.3. Hazırlık rejimleri:

Hastaların HKHT öncesi aldıkları hazırlık rejimleri aldıkları kemoterapiler, kemoterapi dozları ve radyoterapi tedavilerine göre myeloablatif ve myeloablatif olmayan- azaltılmış olmak üzere iki başlık altında incelendi. GVHH profilaksisi için metotreksat ve siklosporin, enfeksiyon profilaksisi için trimetoprim-sülfametaksazol, antiviral ve antifungal tedaviler verildi. HKHT öncesi hastalara tüberkülin deri testi yapılarak tüberküloz enfeksiyonu olanlara izoniazid profilaksisi verildi.

3.4. Tanımlar

3.4.1. HKHT Sonrası Akciğer Komplikasyonu:

HKHT yapıldıktan sonra PAAG' de ya da BT'de yeni gelişen infiltrasyon, takipne, hışıltı, solunum güçlüğü, solunum seslerinde azalma, ral, ronkus, hemoptizi, ve hipoksiden en az birinin olması akciğer komplikasyonu olarak değerlendirilmiştir.

3.4.2. Akciğer Komplikasyonlarının Sınıflandırılması:

Erken komplikasyon: HKHT sonrası ilk 100 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken komplikasyon olarak değerlendirilmiştir.

Geç komplikasyon: HKHT sonrası 100 günden sonra gelişen komplikasyonlar geç komplikasyon olarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyöz komplikasyonlar:

Mikroorganizma gösterilebilen enfeksiyöz komplikasyon: BAL, ince iğne aspirasyon biyopsisi, kan kültürü, balgam kültürü, DTA'da mikroorganizma gösterilebilenler mikroorganizma gösterilebilen enfeksiyöz komplikasyon olarak değerlendirilmiştir.

Mikroorganizma gösterilemeyen enfeksiyöz komplikasyon: Mikroorganizma gösterilemediği halde eş zamanlı kanda galaktomannan, CMV PCR pozitifliği olanlar, klinik olarak (yüksek ateş, PAAG veya BT'de enfeksiyöz tutulumu düşündürülen bulgu, antibiyotik, antifungal, antiviral tedaviden fayda gören) enfeksiyon düşünülen hastalar mikroorganizma gösterilemeyen enfeksiyöz komplikasyon olarak değerlendirilmiştir.

Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar: Aşağıdaki gibi sınıflandırılmış ve genel bilgilerde sayfa 11-19 'da belirtilen kriterler kullanılmıştır.

- Oral-perioral komplikasyonlar
- Pulmoner ödem
- Plevral efüzyon
- Peri-engrafmant respiratuar distress sendromu (PERDS)
- Diffüz alveolar hemoraji (DAH)
- Venookluzif hastalık (VOH): VOD tanısında patoloji şart olduğu için klinik olarak kuvvetle VOD düşünülen hastalar 'Klinik VOD'olarak değerlendirildi.
- Akut GVHH
- Hava kaçış sendromu ('Air leak')
- Bronşiyolitis obliterans (BO)
- Bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)
- Kronik GVHH

3.5. SFT ve Tüm Vücut Pletismograflerininin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların HKHT öncesi son bir ay içinde spirometre ile yapılmış olan SFT'leri ve HKHT sonrasında her yıl içindeki en iyi SFT değerleri kaydedildi. Hastaların SFT değerlendirmelerinde aşağıdaki kriterler kabul edildi.

FVC ve FEV₁ % için \geq %80 normal

$<$ %80 azalmış: % 60-79 hafif azalmış

% 40-59 orta azalmış

\leq %39 ağır azalmış

FEV₁/FVC % için \geq %80 normal

$<$ %80 azalmış

FEF₂₅₋₇₅ % için $>$ %75 normal

\leq %75 azalmış

3.6. Çalışma Kaynakları

Hasta bilgileri arşiv dosyalarından ve Hacette Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak incelenmiştir.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc bonferroni düzeltmesi uygulandı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası

faktörler kullanılarak HKHT sonrası pulmoner komplikasyonları öngörmede bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 'nun 27.09.2016 tarihli toplantısında çalışma için onay verilmiştir. (Karar no: GO16/614-15)

4.BULGULAR

4.1.HKHT Yapılan Hastaların Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında HKHT yapılan toplam 195 hasta inceleildi. İncelenen hastaların %64,6'sı erkek, %35,4'ü kızdı. Hastaların %92,8'ine bir kez, %6,7'sine iki kez HKHT yapılırken sadece 1 hastaya üç kez HKHT yapıldı. HKHT yapılan 195 hastanın birinci HKHT'deki tanı yaşı ortanca 39 ay, HKHT tanı yaşı 84 ay, tanı ile HKHT arasında geçen süre 12 ay, HKHT sonrası takip süresi 41 aydı. Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü HKHT'lerine göre tanı yaşları, HKHT yaşları, tanı HKHT arasında geçen süre, HKHT sonrası takip süresi ay olarak Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. HKHT Yapılan Hastaların Demografik Özellikleri

	Birinci HKHT n:195 Medyan (Min-maks)	İkinci HKHT n:13 Medyan (Min-maks)	Üçüncü HKHT n:1 Medyan (Min-maks)
Tanı yaşı (ay)	39 (0-199)	10 (1-101)	4
HKHT taşı (ay)	84 (2-237)	66 (13-174)	18
Tanı HKHT arası geçen süre (ay)	12 (1-231)	47 (6-106)	14
HKHT sonrası takip süresi (ay)	41 (1-137)	24 (1-120)	42

HKHT yapılan 195 hasta HKHT endikasyonları açısından gruplara bakıldığında en çok malignensi grubunda hasta bulunurken; en az hasta konjenital immün yetmezlik grubunda bulunmaktaydı. Spesifik olarak tanılara bakıldığında en sık talasemi majör; ikinci sıklıkta fankoni aplastik anemi; üçüncü sıklıkta aplastik anemi ve akut myeloblastik lösemi yer almaktaydı. Hastaların tanı grupları ve tanı dağılımları Tablo 9' da verilmiştir.

Tablo 9. HKHT Yapılan Hastaların Tanı Grupları ve Dağılımları

Tanımlar	n (%)
Malignensi	
Akut myeloblastik lösemi	16 (8,2)
Akut lenfoblastik lösemi	15 (7,7)
Myelodisplastik sendrom	10 (5,1)
Kronik myeloid lösemi	7 (3,6)
Juvenil miyelomonositik lösemi	6 (3,1)
Non-Hodgkin lenfoma	2 (1,0)
Toplam	56 (28,7)
Kemik İliği Yetmezliği	
Fankoni aplastik anemisi	31 (15,9)
Aplastik anemi	16 (8,2)
Konjenital diseritropoetik anemi	1 (0,5)
'Red cell' aplazi	1 (0,5)
Toplam	49 (25,1)
Hemoglobinopati	
Talasemi majör	34 (17,4)
Toplam	34 (17,4)
Nörometabolik hastalık	21 (10,8)
Osteopetrozis	12 (6,2)
Adrenolökodistrofi	4 (2,1)
Krabbe lökodistrofisi	1 (0,5)
Mitokondrial gastrointestinal ensefalopati	1 (0,5)
Mukopolisakkaridoz	1 (0,5)
Mukolipidoz	1 (0,5)
Metakromatik lökodistrofi	1 (0,5)
Toplam	21 (10,8)
Hemofagositik Sendrom	18 (9,2)
İmmün yetmezlik	
Wiscott Aldrich sendromu	4 (2,1)
Hiper Ig E sendromu	3 (1,5)
MHC Class 2 eksikliği	2 (1,0)
Gricelli sendrom	1 (0,5)
Konjenital nötropeni	1 (0,5)
CD 27 eksikliği	1 (0,5)
CD 3 reseptör eksikliği	1 (0,5)
Pürin nükleotidaz fosforilaz eksikliği	1 (0,5)
Ciddi kombine immün yetmezlik	1 (0,5)
Kronik granüloematöz hastalık	1 (0,5)
Lökosit adezyon defekti	1 (0,5)
Toplam	17 (8,7)

HKHT yapılan 195 hastanın birinci HKHT'sinde 179 tam uyumlu, 15 tam uyumlu olmayan allojenik vericiden HKHT, bir hastaya otolog HKHT yapıldı. Kök hücre kaynağı olarak 157 hastada kemik iliği, 32 hastada periferik kök hücre, bir hastada kordon kanı, beş hastada kemik iliği ve kordon kanı beraber kullanıldı. Hastaların 103'ünün vericisi kız, 92'si erkekti. Alıcı verici cinsiyet karşılaştırmasına baktığımızda en çok HKHT kız vericiden erkek hastaya yapıldı. Hastaların birinci, ikinci ve üçüncü HKHT'lerindeki HKHT tipi, kök hücre kaynağı, verici cinsiyeti ve alıcı-verici cinsiyet karşılaştırması Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların HKHT ile İlgili Özellikleri

	Birinci HKHT n(%)	İkinci HKHT n(%)	Üçüncü HKHT n(%)
HKHT Tipi			
Allojenik	194 (99,5)	13(100)	1(100)
Tam uyumlu	179 (91,7)	12 (92)	-
Tam uyumlu olmayan	15 (7,6)	1 (8)	1 (100)
Otolog	1 (0,5)	-	-
Toplam	195 (100)	13(100)	1(100)
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	157 (80,5)	6 (46,2)	1 (100)
Periferik kök hücre	32 (16,4)	7 (53,8)	-
Kemik iliği+Kordon kanı	5 (2,6)	-	-
Kordon kanı	1 (0,5)	-	-
Toplam	195 (100)	13(100)	1(100)
Verici, Cinsiyeti			
Kız	103 (52,8)	10 (76,9)	-
Erkek	92 (47,2)	3 (23,1)	1 (100)
Toplam	195 (100)	13(100)	1(100)
Alıcı-Verici Cinsiyeti			
Kız-Kız	37 (19,0)	3 (23,1)	-
Kız-Erkek	32 (16,4)	1 (7,7)	1 (100)
Erkek-Kız	66 (33,8)	7 (53,8)	-
Erkek-Erkek	60 (30,8)	2 (15,4)	-

Hazırlık rejimi olarak 142 hastaya myeloablatif, 53 hastaya myeloablatif olmayan veya azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimleri uygulandı. Kemoterapi olarak sırasıyla en çok siklofosfomid, busulfan ve antitimosit globülin kullanıldı. Onbir hastaya radyoterapi verildi. Tüm hastalara trimetoprim-sülfametaksazol, antiviral ve antifungal verildi. GVHH profilaksisi için 2 hastaya metotreksat 1 hasta siklosporin verilmeyip, kalan hastalara ikisi de verildi. Yüz doksan iki hastada TDT yapılarak tüberküloz enfeksiyonu gösterilen 25 hastaya izoniazid profilaksisi verildi. HKHT öncesi hastalara uygulanan hazırlık, kemoterapi, radyoterapi ve izoniazid profilaksisi alma durumu Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. HKHT Öncesi Hastalara Uygulanan Hazırlık Rejimleri, Kemoterapiler ve İzoniazid Profilaksisi

Hazırlık rejimleri	n (%)
Myeloablatif	142 (73)
Myeloablatif olmayan-azaltılmış	53 (27)
Toplam	195 (100)
Kemoterapi	
Siklofosfamid	162 (83,1)
Busulfan	137 (70,3)
Anti timosit globülin	101 (51,8)
Fludarabin	67 (34,4)
Thiotepa	5 (2,6)
Etoposid	25 (12,8)
Melfalan	13 (6,7)
Radyoterapi	11 (5,6)
İzoniazid	25 (13,0)

4.2.HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastaların Özellikleri

HKHT yapılan 195 hastanın 59’u HKHT öncesi herhangi bir döneminde pulmoner komplikasyon (konjenital pnömoni, respiratuar distress sendromu, mekonyum aspirasyonu, pnömoni, astım, bronşit) geçirmişti. HKHT yapılan

hastalardan 71'inde (%36,4) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişti. Dokuz hasta (%12,7) HKHT ünitesine halihazırda pulmoner komplikasyon ile kabul edildi. HKHT sonrası pulmoner komplikasyon olan hastaların %67,6'sı erkek, %32,4'ü kızdı. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların %90,1'ine bir kez, %9,9'una iki kez HKHT yapıldı. HKHT sonrası pulmoner komplikasyonu olan 71 hastanın tanı yaşı ortanca 36 ay, HKHT yapıldığı yaşı 70 ay, tanı ile HKHT arasında geçen süre 9 ay, HKHT sonrası takip süresi 23 aydı. Hastaların birinci ve ikinci HKHT'lerine göre tanı yaşları, HKHT yaşları, tanı HKHT arasında geçen süre, HKHT sonrası takip süresi Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastaların Tanı Yaşları, HKHT Yaşları, Tanı HKHT Arasında Geçen Süre, HKHT Sonrası Takip Süresi

	Birinci HKHT (n=64) Medyan(min-maks)	İkinci HKHT (n=7) Medyan(min-maks)
Tanı yaşı (ay)	36 (0-199)	30 (1-101)
HKHT taşı (ay)	70 (2-204)	66 (19-174)
Tanı HKHT arası geçen süre (ay)	9 (1-181)	47 (7-73)
HKHT sonrası takip süresi (ay)	23 (1-119)	66 (19-174)

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen hastalar primer tanılarına bakıldığında en çok malignensi grubunda hasta bulunurken, en az hasta hemafagositik sendrom grubunda bulunmaktaydı. Spesifik olarak tanılarına bakıldığında en sık akut lenfoblastik lösemi, ikinci sırada akut myeloblastik lösemi, myelodisplastik anemi ve talasemi majör, üçüncü sırada osteopetrozis ve hemofagositik sendrom yer almaktaydı. Hastaların tanı grupları ve tanı dağılımları Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Olan Hastaların Tanı Grupları ve Dağılımları

Tanımlar	n (%)
Malignensi	
Akut lenfoblastik lösemi	8 (11,3)
Akut myeloblastik lösemi	7 (9,9)
Myelodisplastik sendrom	7 (9,9)
Juvenil miyelomonositik lösemi	4 (5,6)
Non-Hodgkin lenfoma	2 (2,8)
Kronik myeloid lösemi	2 (2,8)
Toplam	30 (42,3)
İmmün yetmezlik	
Wiscott Aldrich sendromu	4 (5,6)
MHC Class 2 eksikliği	2 (2,8)
CD 27 eksikliği	1 (1,4)
CD 3 reseptör eksikliği	1 (1,4)
Kronik granülomatöz hastalık	1 (1,4)
Lökosit adezyon defekti	1 (1,4)
Toplam	10 (14,1)
Kemik İliği Yetmezliği	9 (12,7)
Fankoni aplastik anemisi	5 (7,0)
Aplastik anemi	4 (5,6)
Toplam	9 (12,7)
Nörometabolik hastalık	9 (12,7)
Osteopetrozis	6 (8,5)
Adrenolökodistrofi	2 (2,8)
Mukolipidoz	1 (1,4)
Toplam	9 (12,7)
Hemoglobinopati	
Talasemi majör	7 (9,9)
Toplam	7 (9,9)
Hemofagositik Sendrom	6 (8,5)

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen 71 hastanın birinci HKHT'sinde 64 tam uyumlu, 6 tam uyumlu olmayan allojenik vericiden, bir hastaya otolog HKHT yapıldı. Kök hücre kaynağı olarak 53 hastada kemik iliği, 15 hastada periferik kök hücre, üç hastada kemik iliği ve kordon kanı beraber kullanıldı. Hastaların 35'inin vericisi kız, 36'sı erkekti. Hastaların alıcı verici cinsiyet karşılaştırmasına baktığımızda en çok HKHT kız vericiden erkek hastaya ve erkek vericiden erkek hastaya yapıldı (Tablo 14).

Tablo 14. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Olan Hastaların HKHT ile İlgili Özellikleri

	Birinci HKHT n (%)	İkinci HKHT n (%)
HKHT Tipi		
Allojenik	70(98,6)	7(100)
Tam uyumlu	64 (90,1)	7 (100)
Tam uyumlu olmayan	6 (8,4)	0
Otolog	1 (1,4)	0
Toplam	71(100)	7(100)
Kök Hücre Kaynağı		
Kemik iliği	53 (74,6)	2 (28,6)
Periferik kök hücre	15 (21,1)	5 (71,4)
Kemik iliği+Kordon kanı	3 (4,2)	0
Toplam	71(100)	7(100)
Verici Cinsiyeti		
Kız	35 (49,3)	5 (71,4)
Erkek	36 (50,7)	2 (28,6)
Toplam	71(100)	7(100)
Alıcı-Verici Cinsiyeti		
Kız-Kız	11 (15,5)	-
Kız-Erkek	12 (16,9)	1 (14,3)
Erkek-Kız	24 (33,8)	5 (71,4)
Erkek-Erkek	24 (33,8)	1 (14,3)

Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların HKHT öncesi uygulanan hazırlık rejimleri, kemoterapileri, radyoterapi ve izoniazid profilaksisi açısından baktığımızda 59 hastaya myeloablatif hazırlık rejimi uygulanmıştı. Kemoterapi olarak sırasıyla, tüm HKHT hastalarında olduğu gibi, en çok siklofosfomid, busulfan ve antitimosit globülin kullanıldı. Altı hastaya radyoterapi verildi. Tüm hastalara trimetoprim - sülfametaksazol, anti viral ve antifungal verildi. GVHH profilaksisi için bir hasta hariç hepsine metotreksat - siklosporin verildi. Sekiz hastaya TDT pozitifliği (tüberküloz enfeksiyonu) saptandığı için izoniazid profilaksisi verildi. HKHT öncesi hastalara uygulan hazırlık rejimleri, kemoterapi tedavileri, radyasyon ve izoniazid profilaksisi alma durumu Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastalara HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapi, Radyoterapi ve İzoniazid Profilaksisi

Tedaviler	n(%)
Hazırlık rejimleri	
Myeloablatif	59 (83,1)
Myeloablatif olmayan-azaltılmış	12 (16,9)
Toplam	71 (100)
Kemoterapiler	
Siklofosfamid	53 (74,6)
Busulfan	54 (76,1)
Anti timosit globülin	25 (35,2)
Fludarabin	23 (32,4)
Thiotepa	2 (2,8)
Etoposid	11 (15,5)
Melfalan	9 (12,7)
Radyoterapi	6 (8,5)
İzoniazid (n:70)	8 (11,4)

HKHT sonrası pulmoner komplikasyonu olan 71 hastanın 60’ında bir pulmoner komplikasyon gelişirken, 11 hastada iki pulmoner komplikasyon gelişti. Bu

nedenle HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar 82 epizod üzerinden değerlendirildi. Komplikasyon zamanına bakacak olursak en erken hemen HKHT sonrasında aynı gün, en geç 4,5. yılda komplikasyon görüldü. 42 komplikasyon (%51,2) erken dönemde gelişirken, 40 komplikasyon (%48,8) geç dönemde gelişti. Enfeksiyöz olup olmama durumuna baktığımızda 28 komplikasyonda enfeksiyöz neden, 20 komplikasyonda enfeksiyöz olmayan neden, 34 komplikasyonda da enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler beraber gösterildi. HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının özellikleri Tablo 16'da verilmiştir. Erken dönemde enfeksiyöz olmayan komplikasyonların görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek iken, geç dönemde ise anlamlı olarak düşüktü (Tablo. 17).

Tablo 16. Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Özellikleri

Komplikasyon türü-Erken/Geç	n(%)
Erken	42 (51,2)
Geç	40 (48,8)
Toplam	82(100)
Komplikasyonun Enfeksiyöz Olma Durumu	
<u>Enfeksiyöz</u>	
Mikroorganizma gösterilen	6
Mikroorganizma gösterilemeyen	22
Toplam	28 (34,1)
Enfeksiyöz Olmayan	
Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan	
Mikroorganizma gösterilen	14
Mikroorganizma gösterilemeyen	20
Toplam	34(41,5)

HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının 20 tanesinde mikroorganizma gösterildi. 20 komplikasyonun altısı enfeksiyöz komplikasyon grubunda iken 14 komplikasyon enfeksiyöz olan ve olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü grupta yer almaktaydı. Mikroorganizma gösterilme durumu

açısından enfeksiyöz ve enfeksiyöz olan ve olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü gruplar karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 18). Aynı şekilde mikroorganizma gösterilme durumu açısından erken ve geç dönem komplikasyon epizodları karşılaştırıldığında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 19).

Tablo 17. Erken/Geç ve Enfeksiyöz olma durumuna göre HKHT sonrası pulmoner komplikasyon epizodlarının karşılaştırılması

	Erken dönem n(%)	Geç dönem n(%)	Toplam	p
Enfeksiyöz	8 (19,1)	20 (50,0)	28	<0,001
Enfeksiyöz Olmayan	19 (45,2)	1 (2,5)	20	
Enfeksiyöz+ Enfeksiyöz olmayan	15 (35,7)	19 (47,5)	34	
Toplam	42 (100)	40(100)	82	

Yüzdeler sütun yüzdesidir.

Tablo 18. HKHT Sonrası Olan Pulmoner Komplikasyonların Mikroorganizma Gösterilme Durumu

Komplikasyon	Mikroorganizma Gösterilen n(%)	Mikroorganizma Gösterilmeyen n(%)	Toplam	p
Enfeksiyöz	6 (21,4)	22 (78,6)	28 (100)	0,098
Enfeksiyöz+Enfeksiyöz olmayan	14 (41,2)	20 (58,8)	34 (100)	
Toplam	20 (32,2)	42 (67,7)	62 (100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

Tablo 19. HKHT Sonrası Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonların Komplikasyon Zamanları ve Mikroorganizma Gösterilme Durumu

Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyon	Mikroorganizma Gösterilen n(%)	Mikroorganizma Gösterilmeyen n(%)	Toplam	p
Erken	7 (30,4)	16(69,6)	23(100)	0,814
Geç	13 (33,3)	26(66,7)	39(100)	
Toplam	20(32.2)	42(67.7)	62(100)	

Yüzdeler satır yüzdesidir.

HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlarda akciğer muayene bulgularında en sık krepitan ral vardı, bunu siyanoz ve takipne takip ediyordu. Onbir hastanın akciğer muayenesi normaldi. HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarındaki fizik muayene bulguları Tablo 20’ de verilmiştir.

Tablo 20. Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarındaki Solunum Sistemi Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulguları	n (%)
Krepitan ral	26 (31,7)
Siyanoz	23 (28,0)
Takipne	17 (20,7)
Normal	12 (14,6)
Sibilan ronküs	8 (9,8)
Solunum Seslerinde Azalma	7 (8,5)
Stridor	3 (3,7)
Retraksiyon	1 (1,2)

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen hastaların birinde BT’de gösterilen nodüler lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Gönderilen doku kültüründe *Aspergillus fumigatus* ürediği öğrenildi. Toplam dokuz hastaya fiberoptik fleksible bronkoskopi yapıldı. Bu hastaların tanıları, bronkoskopi endikasyonları ve bulguları Tablo 21’de, Fleksible bronkoskopi ile mikroorganizma gösterilme sonuçları Tablo 22’de gösterilmiştir.

Tablo 21. Bronkoskopi yapılan hastaların özellikleri

Hasta	Primer tanısı	Bronkoskopi Endikasyonu	Bronkoskopi Bulguları	Komplikasyon
1.hasta F.Ç.	AML	Pulmoner hemoraji	Normal	Olmadı
2.hasta E.A.Ö	AML	Hipoksi-Krepitan ral	Mukopürülan sekresyon	Olmadı
3.hasta Ö.G	WAS	Kronik öksürük	Mukus tıkaçı	Olmadı
4.hasta M.E	ALL	Kronik öksürük	Seröz sekresyon Bronş anomalisi Trakeal bronş	Olmadı
5.hasta M.C	Aplastik anemi	Düzelmeyen kaviter lezyon	Pürülan sekresyon	Olmadı
6.hasta A.Y.	Talasemi majör	Kronik öksürük	Seröz sekresyon	Olmadı
7.hasta A.Ç	AML	Kronik öksürük	Mükopürülan sekresyon	Olmadı
8.hasta R.K	Fankoni aplastik anemisi	Hipoksi	Pürülan sekresyon	Olmadı
9.hasta K.K	JMML	Krepitan ral	Normal	Olmadı

Tablo 22. Fleksible Bronkoskopi ile Mikroorganizma Gösterilme Sonuçları

Fleksible bronkoskopi ile alınan BAL n sonuçları	
<u>Mikroorganizma gösterilemedi</u>	2
<u>Mikroorganizma gösterildi</u>	7
CMV PCR	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2
<i>Klebsielle pneumonia</i>	1
<i>Parainfluenza PCR</i>	1
Gram pozitif basil	1

HKHT sonrası en çok mikroorganizma BAL' da gösterildi. Tüm solunum yolu ve kan örneklerinde en çok gösterilen mikroorganizma CMV, ikinci sırada *Candida albicans*, üçüncü sırada *Aspergillus fumigatus* vardı. Alınan çeşitli örneklerde gösterilen mikroorganizmalar Tablo 23'te verilmiştir.

HKHT sonrasında pulmoner komplikasyon gelişimi için nütropeni, GVHH, immünsüpresif tedavi alıp almadığına bakıldığında 82 komplikasyon epizodunun 71'i sırasında hastalar immünsüpresif tedavi almaktaydı, 37 hasta nütropenik, 31 hasta da GVHH (15'i akut, 16'sı kronik) vardı. Pulmoner komplikasyon öncesinde 62 hasta antibiyotik tedavisi almaktaydı.

Tablo 23. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonlarda Gösterilen Mikroorganizmalar

	Kan	Balgam	DTA	BAL	İnce İğne Akciğer biyopsisi	Toplam
CMV PCR	*			6		6
<i>Candida albicans</i>	3	1				4
<i>Aspergillus fumigatus</i>		1		2	1	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				2		2
<i>E.coli</i>	1					1
<i>Acinetobacter baumani</i>	1					1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			1			1
<i>Klebsiella oxyto</i>			1			1
<i>Klebsiella pneumonia</i>				1		1
Gram pozitif basil				1		1
Parainfluenza PCR				1		1
Toplam	5	2	2	13	1	23

*Kan CMV PCR dahil edilmemiştir.

HKHT sonrası enfeksiyöz olmayan nedenler arasında klinik VOD, plevral efüzyon, pulmoner ödem, bronşiyolitis obliterans vardı. Diğer nedenler Tablo 24'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 24. HKHT Sonrası Gelişen Enfeksiyöz Olmayan Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Tanıları

Tanımlar	n(%)
Klinik VOD	13 (15,8)
Plevral Efüzyon	6 (7,3)
Pulmoner ödem	5 (6,1)
Bronşiyolitis obliterans	5 (6,1)
Üst solunum yolu komplikasyonu	3 (3,7)
Peri engraftmant respiratuar distress sendromu	3 (3,7)
Pulmoner Kanama	3 (3,7)
Akut respiratuar distress sendromu	2 (2,4)
Plevral Trombüs	1 (1,2)
Hava kaçış (Air Leak) Sendromu	1 (1,2)
Bronşiyolitis organize pnömoni	1 (1,2)

HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının tedavisinde tamamına antibiyotik tedavisi verilmişti. Kırk dört epizoda antifungal, 32 epizoda antiviral tedavi verilmişti. 36 epizodda oksijen desteği verilirken; 21 epizodda mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştu. HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarında uygulanan tedaviler Tablo 25’te verilmiştir.

Tablo 25. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarında Uygulanan Tedaviler

Tedavi	n(%)
Antibiyotik	82 (100)
Antifungal (Amfoterisin b -Flukanozol-İtrakanozol-Vorikonazol-Kaspofungin)	44 (53,6)
Antiviral (Asiklovir-Gansiklovir)	32 (39,0)
Steroid	46 (56,1)
Diüretik (Furosemid)	27 (32,9)
İnhaler (Salbutamol)	26 (31,7)
Oksijen desteği	36 (43,9)
Mekanik ventilatör	21 (25,6)

HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının prognozlarına baktığımızda 82 komplikasyon epizodunun 54'ü iyileşmiş, 18 hasta pulmoner komplikasyon ve eşlik eden diğer sistemik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği görüldü. Kaybedilen hastaların dördünün aynı zamanda primer hastalığı nüks etmişti. Dört epizod takipten çıkarken, altı epizod kronikleşmişti. Kronikleşen epizodlarda hastaların tanıları BO' du. Bir hastada iki defa pulmoner komplikasyon gelişmişti. Takiplerine hala hastanemizde devam edilmektedir. Pulmoner komplikasyon gelişen 71 hastanın 47'sinin takibi hastanemizde devam etmektedir. Altı hasta son iki yıl içinde kontrole gelmemiştir. Tablo 26'da HKHT sonra gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının ve hastaların prognozları verilmiştir.

Tablo 26. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Prognozları ve Pulmoner Komplikasyon Gelişen Hastaların Takibi

Komplikasyon epizodlarının prognozu	n (%)
İyileşmiş	54 (65,8)
Exitus Olmuş	18 (22,0)
Relaps Nedeniyle Exitus	4 (4,9)
Kronikleşmiş	6 (7,0)
Takipten çıkmış	4 (4,9)
Toplam	82 (100)
Hastaların prognozu	n (%)
Takipte	47 (66,2)
Takipten Çıktı	6 (8,5)
Exitus	18 (25,4)
Toplam	71 (100)

4.3. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyet ve HKHT sayıları Tablo 27'de verilmiştir. Pulmoner komplikasyon gelişen ve

gelişmeyen hastalar cinsiyet ve HKHT sayıları açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 27. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Cinsiyet ve HKHT Sayıları Açısından Karşılaştırılması

	Komplikasyon Gelişmiş n(%)	Komplikasyon gelişmemiş n(%)	p
Cinsiyet			
Kız	23 (%33)	46 (%67)	0,509
Erkek	48 (%38)	78 (%62)	
Toplam	71	124	
HKHT sayıları			
Bir	64 (%90)	117 (%94)	0,306
İki	7 (%10)	6 (%5)	
Üç	-	1 (%1)	
Toplam	71	124	

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı yaşları, HKHT yaşları, tanı HKHT arasında geçen süre , HKHT sonrası takip süresi Tablo 28’de verilmiştir. Tanı yaşları, ilk HKHT yaşları, ikinci HKHT yaşları ve tanı ile ikinci HKHT arasındaki süre açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyenler arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Tanı ile birinci HKHT arasındaki süre pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha kısaydı.

Tablo 28. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Demografik Özellikleri

	Komplikasyon Gelişmiş n:71 Median (min- maks)	Komplikasyon gelişmemiş n:124 Median (min- maks)	p
Tanı Yaşı (ay)	36 (0-199)	41 (0-185)	0,590
İlk HKHT Yaşı (ay)	7 0 (2-204)	91,5 (6-237)	0,084
Tanı ile İlk HKHT Arası Geçen Süre (ay)	9 (1-181)	20 (1-231)	0,002
İkinci HKHT Yaşı (ay)	66 (19-174)	46 (13-115)	0,366
Tanı ile İkinci HKHT Arası Geçen Süre (ay)	47 (7-73)	38 (6-106)	0,731

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaları tanı grupları açısından değerlendirdiğimizde malignensi ve konjenital immün yetmezlik grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla pulmoner komplikasyon görüldüğü, hemoglobinopati ve kemik iliği yetmezliği gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az pulmoner komplikasyon görüldüğü saptanmıştır. Hemofagosistik sendrom ve nörometabolik hasta gruplarında pulmoner komplikasyon açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. HKHT öncesi 59 hasta hayatının herhangi bir döneminde akciğer hastalığı (mekonyum aspirasyonu, respiratuar distress, konjenital pnömoni, pnömoni, astım, bronşektazi) geçirdiği, bunların 29'unun pulmoner komplikasyon gelişen grupta, 30'unun pulmoner komplikasyon gelişmeyen grupta olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan bakıldığında pulmoner komplikasyon gelişen grupta önceden akciğer hastalığı geçirme durumunun anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Tablo 29'da HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların hastalık grupları ve önceden akciğer hastalığı olma durumu verilmiştir.

Tablo 29. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Tanı Dağılımları ve Önceden Akciğer Hastalığı Bulunma Durumu

	Komplikasyon Gelişmiş n (%)	Komplikasyon Gelişmemiş n (%)	p
Malignensi	30 (42,3)	26 (21,0)	0,002
Hemofagositik Sendrom	6 (8,5)	12 (9,7)	0,776
Hemoglobinopati	7 (9,9)	27 (21,8)	0,035
Kemik İliği Yetmezliği	9 (12,7)	40 (32,3)	0,002
İmmün Yetmezlik	10 (14,1)	7 (5,6)	0,044
Nörometabolik Hastalık	9 (12,7)	12 (9,7)	0,516
Önceden Akciğer Hastalığı	29 (40,8)	30 (24,2)	0,015

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların birinci HKHT'lerini karşılaştırdığımızda pulmoner komplikasyon olan grupta tam uyumlu olmayan altı allojenik HKHT, bir tane otolog HKHT vardı. Pulmoner komplikasyon gelişmeyen grupta ise dokuz tane tam uyumlu olmayan allojenik HKHT bulunmaktaydı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında birinci HKHT'de HKHT tipi, kök hücre hücre kaynağı, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet farkı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. İkinci HKHT'de de pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında HKHT tipi, kök hücre kaynağı, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet farkı açısından anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların HKHT özellikler Tablo 30 ve 30.1'de verilmiştir.

Tablo 30. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Birinci HKHT ile İlgili Özellikleri

Birinci HKHT	Komplikasyon Gelişmiş n (%)	Komplikasyon Gelişmemiş n(%)	p
HKHT Tipi			
Allojenik	70(98,6)	124(100)	0,394
Tam uyumlu	64 (90,1)	115 (92,7)	
Tam uyumlu olmayan	6 (8,4)	9 (7,2)	
Otolog	1 (1,4)	0	
Toplam	71(100)	124(100)	
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	53 (74,6)	104 (83,9)	0,288
Periferik kök hücre	15 (21,1)	17 (13,7)	
Kemik iliği+Kordon kanı	0	1 (0,8)	
Kordon kanı	3 (4,2)	2 (1,6)	
Toplam	71(100)	124(100)	
Verici Cinsiyeti			
Kız	35 (49,3)	68 (54,8)	0,456
Erkek	36 (50,7)	56 (45,2)	
Toplam	71(100)	124(100)	
Alıcı-Verici Cinsiyeti			
Kız-Kız	11 (15,5)	26 (21,0)	0,786
Kız-Erkek	12 (16,9)	20 (16,1)	
Erkek-Kız	24 (33,8)	42 (33,9)	
Erkek-Erkek	24 (33,8)	36 (29,0)	

Tablo 30-1. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların İkinci HKHT ile İlgili Özellikleri

İkinci HKHT	Komplikasyon Gelişmiş n(%)	Komplikasyon Gelişmemiş n(%)	p
HKHT Tipi			
Allojenik	7 (100)	6 (100)	-----
Tam uyumlu	7 (100)	6 (100)	-----
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	2 (28,6)	4 (66,7)	0,286
Periferik kök hücre	5 (71,4)	2 (33,3)	
Toplam	7(100)	6(100)	
Donör Cinsiyeti			
Kız	5 (71,4)	5 (83,3)	1,000
Erkek	2 (28,6)	1 (16,7)	
Toplam	7(100)	6(100)	
Alıcı-Verici Cinsiyeti			
Kız-Kız	0	3 (50,0)	0,155
Kız-Erkek	1 (14,3)	0	
Erkek-Kız	5 (71,4)	2 (33,3)	
Erkek-Erkek	1 (14,3)	1 (16,7)	

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaları HKHT öncesi aldıkları hazırlık rejimleri, kemoterapiler, radyoterapi ve izoniazid profilaksisi açısından karşılaştırdığımızda pulmoner komplikasyon olan grupta myeloablatif hazırlık rejimi alan hastaların sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksekti. Siklofosfomid ve anti timosit globülin kullanımı pulmoner komplikasyon olmayan grupta anlamlı olarak yüksek, melfalan kullanımı ise pulmoner komplikasyon olan grupta anlamlı olarak yüksekti. HKHT öncesi radyoterapi ve izoniazid profilaksisi alma açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Pulmoner

komplikasyon olan ve olmayan hastaların HKHT öncesi aldıkları tedavilerin karşılaştırılması Tablo 31’de verilmiştir.

Tablo 31. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapiler, Radyoterapi ve İzoniazid Profilaksisi Karşılaştırması

Hazırlık rejimi	Komplikasyon Gelişmiş n (%)	Komplikasyon Gelişmemiş n (%)	p
Myeloablatif	59 (83,1)	83 (66,9)	0,015
Myeloablatif olmayan-azaltılmış	12 (16,9)	41 (33,1)	
Kemoterapiler			
Siklofosfamid	53 (74,6)	109 (87,9)	0,018
Busulfan	54 (76,1)	83 (66,9)	0,180
Anti timosit globülin	25 (35,2)	76 (61,3)	<0,001
Fludarabin	23 (32,4)	44 (35,5)	0,662
Thiotepa	2 (2,8)	3 (2,4)	1,000
Etoposid	11 (15,5)	14 (11,3)	0,398
Melfalan	9 (12,7)	4 (3,2)	0,016
Radyoterapi	6 (8,5)	5 (4,0)	0,213
İzoniazid (n:70)	8 (11,4)	17 (13,9)	0,619

Yukarıda yapılan tek değişkenli analizler sonucu belirlenen olası prediktörlerin HKHT sonrası akciğer komplikasyonunu öngörmedeki bağımsız etkileri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Akciğer komplikasyonu gelişme durumu bağımlı değişken olarak, myeloablatif hazırlık rejimi, tanı ile HKHT arası geçen süre, malignensi, hemoglobinopati, kemik iliği yetmezliği, immünyetmezlik ve önceden akciğer hastalığı olması bağımsız değişkenler olarak analize dahil edildi. Buna göre; akciğer komplikasyonunu öngörmede hiçbir değişkenin etkisinin olmadığı saptandı ($p>0,05$).

4.4 HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Karşılaştırılması

HKHT sonrası 71 hastada gelişen toplam 82 pulmoner komplikasyon epizodunun 42'si erken, 40'ı geç dönemde gelişti. Pulmoner komplikasyon epizodlarının dönemlerini karşılaştırdığımızda cinsiyet ve HKHT sayıları açısından erken ve geç dönem arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Tablo 32' de erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonların cinsiyet ve HKHT sayılarının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 32. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Cinsiyet ve HKHT Sayıları Açısından Karşılaştırılması

	Erken Komplikasyon n(%)	Geç Komplikasyon n(%)	p
Cinsiyet			
Kız	15 (53,6)	13 (46,4)	0,759
Erkek	27 (50,0)	27 (50,0)	
Toplam	42	40	
HKHT sayıları			
Bir	37 (50,0)	37 (50,0)	0,713
İki	5 (62,5)	3 (37,5)	
Toplam	42	40	

Erken ve geç dönem komplikasyonları yaş ve süre açısından değerlendirdiğimizde tanı yaşı ve birinci HKHT yaşı erken komplikasyonda anlamlı olarak daha küçüktü. Tanı yaşı ve birinci HKHT arasında geçen sürede erken ve geç dönem arasında anlamlı bir fark yoktu. İkinci HKHT'ler için hasta sayısı az olduğu için bu değerlendirme yapılamadı. Tablo 33'te erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonların yaş ve süre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 33. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların Tanı Yaşları, HKHT Yaşları, Tanı HKHT Arasında Geçen Süre

	Erken Komplikasyon Medyan (min-maks) (n=42)	Geç Komplikasyon Medyan (min-maks) (n=40)	p
Tanı Yaşı (ay)	18 (0-199)	68,5 (1-192)	0,002
Birinci HKHT Yaşı (ay)	50 (2-204)	100 (11-200)	0,006
Tanı ile birinci HKHT Arası Geçen Süre (ay)	8,5 (1-181)	8,5 (2-97)	0,863
İkinci HKHT Yaşı (ay)	64 (19-174)	119 (66-174)	-----
Tanı ile İkinci HKHT Arası Geçen Süre (ay)	18 (7-73)	71 (47-73)	-----

Erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonları primer tanı grupları ve tanılar açısından karşılaştırdığımızda erken dönem komplikasyonlar arasında osteopetrozisin yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. Diğer tanılar ve tanı grupları açısından anlamlı bir fark yoktu. Erken ve geç dönem komplikasyonlara göre primer tanı grupları ve tanıların karşılaştırılması Tablo 34’te verilmiştir.

Erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonların HKHT tipi, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet farkı açısından anlamlı bir fark yoktu. Geç komplikasyonlar içinde kök hücre kaynağı periferik kök hücre olanların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. İkinci HKHT’lerinde HKHT tipi, kök hücre kaynağı, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet karşılaştırması açısından anlamlı bir fark yoktu. Erken ve geç döneme göre HKHT özellikleri Tablo 35 ve 35-1’de verilmiştir.

Tablo 34. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Tanı Grupları ve Tanıların Dağılımı

Tanılar	Erken Komplikasyon n(%)	Geç Komplikasyon n(%)	p
Malignensi	17 (40,5)	18 (45,0)	0,679
Akut lenfoblastik lösemi	4 (9,5)	6 (15,0)	0,514
Akut myeloblastik lösemi	3 (7,1)	5 (12,5)	0,477
Myelodisplastik sendrom	4 (9,5)	4 (10,0)	1,000
Juvenil miyelomonositik lösemi	4 (9,5)	1 (2,5)	0,360
Non-Hodgkin lenfoma	2 (4,8)	0	0,494
Kronik myeloid lösemi	0	2 (5,0)	0,235
Kemik İliği Yetmezliği	4 (9,5)	8 (20,0)	0,180
Fankoni aplastik anemisi	2 (4,8)	4 (10,0)	0,427
Aplastik anemi	2 (4,8)	4 (10,0)	0,427
İmmün yetmezlik	6 (14,3)	5 (12,5)	0,813
Wiscott Aldrich sendromu	1 (2,4)	3 (7,5)	0,353
MHC Class 2 eksikliği	2 (4,8)	0	0,494
Kronik granülomatöz hastalık	0	2 (5,0)	0,235
CD 27 eksikliği	1 (2,4)	0	1,000
CD 3 reseptör eksikliği	1 (2,4)	0	1,000
Lökosit adezyon defekti	1 (2,4)	0	1,000
Nörometabolik hastalık	7 (16,7)	2 (5,0)	0,156
Osteopetrozis	6 (14,3)	0	0,026
Adrenolökodistrofi	0	2 (5,0)	0,235
Mukolipidoz	1 (2,4)	0	1,000
Hemoglobinopati (Talasemi Majör)	4 (9,5)	4 (10,0)	1,000
Hemofagositik Sendrom	4 (9,5)	3 (7,5)	1,000

Tablo 35. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikeasyonların Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların Birinci HKHT ile İlgili Özellikleri

Birinci HKHT	Erken Komplikeasyon n(%)	Geç Komplikeasyon n(%)	p
HKHT tipi			
Allojenik	41(97,6)	40(100)	0,455
Tam uyumlu	38 (90,5)	35 (87)	
Tam uyumlu olmayan	3 (7,1)	5 (13)	
Otolog	1 (2,4)	0	
Toplam	42(100)	40(100)	
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliğı	34 (81,0)	27 (67,5)	0,026
Periferik kök hücre	5 (11,9)	13 (32,5)	
Kemik iliğı+Kordon kanı	3 (7,1)	0	
Toplam	42(100)	40(100)	
Verici Cinsiyeti			
Kız	22 (52,4)	17 (42,5)	0,370
Erkek	20 (47,6)	23 (57,5)	
Toplam	42(100)	40(100)	
Alıcı-Verici Cinsiyeti			
Kız-Kız	7 (16,7)	7 (17,5)	0,552
Kız-Erkek	8 (19,0)	6 (15,0)	
Erkek-Kız	15 (35,7)	10 (25,0)	
Erkek-Erkek	12 (28,6)	17 (42,5)	

Tablo 35-1. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikeasyonların Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların İkinci HKHT ile İlgili Özellikleri

İkinci HKHT (n:8)	Erken Komplikasyon n (%)	Geç Komplikasyon n(%)	p
HKHT Tipi			
Allojenik	5 (100)	3 (100)	-----
Tam uyumlu	5 (100)	3 (100)	-----
Kök Hücre Kaynağı			
Kemik iliği	1 (20,0)	1 (33,3)	1,000
Periferik kök hücre	4 (80,0)	2 (66,7)	
Toplam	5(100)	3(100)	
Verici Cinsiyeti			
Kız	4 (80,0)	1 (33,3)	0,464
Erkek	1 (20,0)	2 (66,7)	
Toplam	5(100)	3(100)	
Alıcı-Verici Cinsiyeti			
Kız-Erkek	0	1 (33,3)	0,293
Erkek-Kız	4 (80,0)	1 (33,3)	
Erkek-Erkek	1 (20,0)	1 (33,3)	

Erken ve geç dönem pulmoner komplikeasyonları HKHT öncesi aldıkları hazırlık rejimleri, kemoterapiler, radyoterapi ve izoniazid profilaksisi açısından karşılaştırdığımızda geç dönem komplikeasyonlarda siklofosomid kullanımının anlamlı olarak yüksek, erken dönem pulmoner komplikeasyonlarda ise fludarabin kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Erken ve geç dönem pulmoner komplikeasyonların HKHT öncesi aldıkları tedaviler açısından karşılaştırması Tablo 36’da, pulmoner komplikeasyonlar sonrası aldıkları tedaviler Tablo 37’de verilmiştir.

Tablo 36. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastaların HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapi, Radyoterapi ve İzoniazid Profilaksisi

Myeloablatif Olma Durumu	Erken Komplikasyon (n=42)	Geç Komplikasyon (n=40)	p
Myeloablatif	36 (85,7)	30 (75,0)	0,221
Myeloablatif olmayan-azaltılmış	6 (14,3)	10 (25,0)	
Tedaviler			
Siklofosamid	27 (64,3)	34 (85,0)	0,032
Busulfan	32 (76,2)	27 (67,5)	0,381
Anti timosit globülin	14 (33,3)	17 (42,5)	0,392
Fludarabin	18 (42,9)	8 (20,0)	0,026
Thiotepa	7 (16,7)	7 (17,5)	0,920
Etoposid	7 (16,7)	3 (7,5)	0,313
Melfalan	1 (2,4)	1 (2,5)	1,000
Radyoterapi	4 (9,5)	5 (12,5)	0,735
İzoniazid (n:70)	5 (11,9)	4 (10,5)	1,000

Tablo 37. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Erken ve Geç Olma Durumuna Göre Hastalara Uygulanan Tedaviler

Tedaviler	Erken Komplikasyon n(%)	Geç Komplikasyon n(%)
Antibiyotik	42 (100)	39 (97,5)
Antifungal (Amfoterisin b -Flukanozol-İtrakanozol-Vorikonozol-Kaspofungin)	26 (61,9)	18 (45,0)
Antiviral (Asiklovir-Gansiklovir)	22 (52,4)	10 (25,0)
Steroid	32 (76,2)	14 (35,0)
Diüretik (Furosemid)	23 (54,8)	4 (10,0)
İnhaler (Salbutamol)	13 (31,0)	14 (35,0)
Oksijen desteği	22 (52,4)	14 (35,0)
Mekanik ventilatör	12 (28,6)	9 (22,5)

4.5. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz Olup Olmama Durumuna Göre Karşılaştırılması

Enfeksiyöz grupta 28, enfeksiyöz olmayan grupta 20, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü grupta 34 epizod bulunmaktaydı. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü grupta kızların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. HKHT sayıları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Enfeksiyöz olup olmama durumuna göre hastaların cinsiyet ve HKHT karşılaştırması Tablo 38’de verilmiştir.

Tablo 38. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Cinsiyet ve HKHT Sayıları Açısından Karşılaştırılması

	Enfeksiyöz n(%)	Enfeksiyöz Olmayan n(%)	Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan n(%)	p
Cinsiyet				
Kız	6 (21,4)	5 (25,0)	17 (50,0)	0,038
Erkek	22 (78,6)	15 (75,0)	17 (50,0)	
Toplam	28(100)	20(100)	24(100)	
HKHT sayıları				
Bir	25 (89,3)	20 (100)	29 (85,3)	0,208
İki	3 (10,7)	0	5 (14,7)	
Toplam	28(100)	20(100)	24(100)	

Tanı yaşı ve birinci HKHT yaşı enfeksiyöz olmayan grupta anlamlı olarak küçüktü. Tanı yaşı ve birinci HKHT arasında geçen sürede gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. İkinci HKHT’ler için hasta sayısı az olduğu için bu değerlendirme yapılamadı. Tablo 39’da pulmoner komplikasyonların epizodlarının enfeksiyöz olup olmama durumuna göre yaş ve süre karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 39. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonların Enfeksiyöz, Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Demografik Özellikleri

	Enfeksiyöz Median (min- maks) (n=28)	Enfeksiyöz Olmayan Median (min-maks) (n=20)	Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan Median (min-maks) (n=34)	P
Tanı Yaşı (ay)	62 (1-168)	6,5 (0-134)	58,5 (1-199)	0,003
İlk HKHT Yaşı (ay)	94 (12-171)	19,5 (2-172)	79,5 (4-204)	0,003
Tanı ile İlk HKHT Arası Geçen Süre (ay)	10,5 (3-97)	8 (1-97)	8 (2-181)	0,256
İkinci HKHT Yaşı (ay)	119 (64-174)	-----	66 (19-174)	-----
Tanı ile İkinci HKHT Arası Geçen Süre (ay)	71 (61-73)	-----	18 (7-73)	-----

Pulmoner komplikasyon epizodlarının HKHT endikasyon gruplarına baktığımızda kemik iliği yetmezliği grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde enfeksiyöz komplikasyonların daha sık, nörometabolik hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde enfeksiyöz olmayan komplikasyonların daha sık olduğu görüldü. Diğer tanı grupları için üç grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Pulmoner komplikasyon epizodlarının enfeksiyöz olup olmama durumuna göre primer tanı grupları ve tanıların karşılaştırılması Tablo 40'da verilmiştir.

Enfeksiyöz olup olmama durumuna göre pulmoner komplikasyonların HKHT tipi, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet karşılaştırması açısından anlamlı bir fark yoktu. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar içinde kök hücre kaynağı periferik kök hücre olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. İkinci HKHT'lerinde

sayılar yeterli olmadığı için istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Enfeksiyöz olup olmama durumuna göre HKHT özellikleri Tablo 41 ve 41-1’de verilmiştir.

Tablo 40. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Tanı Grupları ve Tanıların Dağılımı

Tanımlar	Enfeksiyöz n(%)	Enfeksiyöz Olmayan n(%)	Enfeksiyöz +Enfeksiyöz Olmayan n(%)	p
Malignensi	12 (42,9)	7 (35,0)	16 (47,1)	0,688
Akut lenfoblastik lösemi	2 (7,1)	2 (10,0)	6 (17,6)	0,427
Akut myeloblastik lösemi	2 (7,1)	1 (5,0)	5 (14,7)	0,432
Myelodisplastik sendrom	4 (14,3)	3 (15,0)	1 (2,9)	0,215
Juvenil miyelomonositik lösemi	2 (7,1)	1 (5,0)	2 (5,9)	0,952
Kronik myeloid lösemi	1 (3,6)	-	1 (2,9)	0,709
Non-Hodgkin lenfoma	1 (3,6)	-	1 (2,9)	0,709
Kemik İliği Yetmezliği	8 (28,6)	-	4 (11,8)	0,018
Fankoni aplastik anemisi	4 (14,3)	-	2 (5,9)	0,158
Aplastik anemi	4 (14,3)	-	2 (5,9)	0,158
İmmün yetmezlik	3 (10,7)	2 (10,0)	6 (17,6)	0,637
Wiscott Aldrich sendromu	2 (7,1)	-	2 (5,9)	0,494
MHC Class 2 eksikliği	-	1 (5,0)	1 (2,9)	0,525
Kronik granülomatöz hastalık	-	-	2 (5,9)	0,235
CD 27 eksikliği	1 (3,6)	-	-	0,377
CD 3 reseptör eksikliği	-	-	1 (2,9)	0,489
Lökosit adezyon defekti	-	1 (5,0)	-	0,208
Nörometabolik hastalık	1 (3,6)	6 (30,0)	2 (5,9)	0,007
Osteopetrozis	-	5 (25,0)	1 (2,9)	0,002
Adrenolökodistrofi	1 (3,6)	-	1 (2,9)	0,709
Mukolipidoz	-	1 (5,0)	-	0,208
Hemoglinopati (Talasemi Majör)	3 (10,7)	2 (10,0)	3 (8,8)	0,968
Hemofagositik Sendrom	1 (3,6)	3 (15,0)	3 (8,8)	0,376

Tablo 41. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastaların Birinci HKHT ile İlgili Özellikleri

Birinci HKHT	Enfeksiyöz n(%)	Enfeksiyöz Olmayan n(%)	Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan n(%)	p
HKHT Tipi				
Allojenik	28(100)	20(100)	33(97,1)	0,763
Tam uyumlu	26 (92,8)	18 (90,0)	29 (85,3)	
Tam uyumlu olmayan	2 (7,2)	2 (10,0)	4 (11,8)	
Otolog	-	-	1 (2,9)	
Toplam	28(100)	20(100)	34(100)	
Kök Hücre Kaynağı				
Kemik iliği	24 (85,7)	18 (90,0)	19 (55,9)	0,001
Periferik kök hücre	2 (7,1)	1 (5,0)	15 (44,1)	
Kemik iliği+Kordon kanı	2 (7,1)	1 (5,0)	-	
Toplam	28(100)	20(100)	34(100)	
Verici Cinsiyeti				
Kız	9 (32,1)	12 (60,0)	18 (52,9)	0,116
Erkek	19 (67,9)	8 (40,0)	16 (47,1)	
Toplam	28(100)	20(100)	34(100)	
Alıcı-Verici Cinsiyeti				
Kız-Kız	2 (7,1)	3 (15,0)	9 (26,5)	0,090
Kız-Erkek	4 (14,3)	2 (10,0)	8 (23,5)	
Erkek-Kız	7 (25,0)	9 (45,0)	9 (26,5)	
Erkek-Erkek	15 (53,6)	6 (30,0)	8 (23,5)	

Tablo 41-1. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastaların İkinci HKHT ile İlgili Özellikleri

İkinci HKHT (n:8)	Enfeksiyöz n(%)	Enfeksiyöz Olmayan n(%)	Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan n(%)	p
HKHT Tipi				
Allojenik	3 (100)	-	5 (100)	-----
Tam uyumlu	3 (100)	-	5 (100)	-----
Kök Hücre Kaynağı				
Kemik iliği	1 (33,3)	-	1 (20,0)	1,000
Periferik kök hücre	2 (66,7)	-	4 (80,0)	
Toplam	3(100)		5(100)	
Verici Cinsiyeti				
Kız	1 (33,3)	-	4 (80,0)	0,187
Erkek	2 (66,7)	-	1 (20,0)	
Toplam	3(100)	-	5(100)	
Alıcı-Verici Cinsiyeti				
Kız-Erkek	1 (33,3)	-	-	0,293
Erkek-Kız	1 (33,3)	-	4 (80,0)	
Erkek-Erkek	1 (33,3)	-	1 (20,0)	

Enfeksiyöz olup olmama durumuna göre pulmoner komplikasyonları HKHT öncesi aldıkları hazırlık rejimleri, kemoterapiler, radyoterapi ve izoniazid profilaksisi açısından karşılaştırdığımızda enfeksiyöz olmayan grupta myeloablatif olmayan-azaltılmış hazırlık rejiminin istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha az olduğu, enfeksiyöz olan grupta antitimosit kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

Enfeksiyöz olma durumuna göre komplikasyonların HKHT öncesi hazırlık rejimi, kemoterapiler, radyoterapi ve izoniazid profilaksisi açısından karşılaştırması Tablo 42’de, pulmoner komplikasyonlar sonrası aldıkları tedaviler Tablo 43’te verilmiştir.

Tablo 42. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz ,Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastaların HKHT Öncesi Uygulanan Hazırlık Rejimi, Kemoterapiler, Radyoterapi ve İsoniazid Profilaksisi Karşılaştırması

Hazırlık rejimi	Enfeksiyöz n(%)	Enfeksiyöz Olmayan n(%)	Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan n(%)	p
Myeloablatif	18 (64,3)	19 (95,0)	29 (85,3)	0,020
Myeloablatif olmayan- azaltılmış	10 (35,7)	1 (5,0)	5 (14,7)	
Kemoterapiler				
Siklofosfamid	23 (82,1)	13 (65,0)	25 (73,5)	0,402
Busulfan	17 (60,7)	18 (90,0)	24 (70,6)	0,082
Antitimosit globülin	17 (60,7)	3 (15,0)	11 (32,4)	0,004
Fludarabin	10 (35,7)	6 (30,0)	10 (29,4)	0,853
Thiotepa	2 (7,1)	-	-	-----
Etoposid	2 (7,1)	3 (15,0)	9 (26,5)	0,127
Melfalan	4 (14,3)	2 (10,0)	4 (11,8)	0,900
Radyoterapi	3 (10,7)	-	6 (17,6)	0,134
İsoniazid (n:70)	2 (7,1)	3 (15,0)	4 (12,5)	0,669

Tablo 43. HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Enfeksiyöz, Enfeksiyöz Olmama Durumuna Göre Hastalara Uygulanan Tedaviler

Tedaviler	Enfeksiyöz n(%)	Enfeksiyöz Olmayan n(%)	Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan n(%)
Antibiyotik	28 (100)	20 (100)	33 (97,1)
Antifungal (Amfoterisin b - Flukanozol- İtrakanozol- Vorikonozol- Kaspofungin)	8 (28,6)	10 (50,0)	26 (76,5)
Antiviral (Asiklovir- Gansiklovir)	5 (17,9)	9 (45,0)	18 (52,9)
Steroid	4 (14,3)	16 (80,0)	26 (76,5)
Diüretik (Furosemid)	1 (3,6)	16 (80,0)	10 (29,4)
İnhaler (Salbutamol)	3 (10,7)	7 (35,0)	17 (50,0)
Oksijen desteği	5 (17,9)	11 (55,0)	20 (58,8)
Mekanik ventilatör	2 (7,1)	5 (25,0)	14 (41,2)

4.6. Solunum Fonksiyon Testleri

HKHT öncesi son bir ayda 29 hastaya spirometre ile SFTlerinin yapıldığı görüldü. Bu hastaların 11'i pulmoner komplikasyon gelişen grupta, 18'i pulmoner komplikasyon gelişmeyen gruptaydı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta HKHT öncesi FEV₁ %, FVC %, FEV₁/FVC %, FEF₂₅₋₇₅ % ortancaları açısından anlamlı bir fark yoktu. Tablo 44'te pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup için spirometre medyan değerleri verilmiştir. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta gruplarında hastaları FEV₁ %, FVC %, FEV₁/FVC %, FEF₂₅₋₇₅ %'ni normal ve azalmış olarak değerlendirdiğimizde hasta sayıları arasında da anlamlı bir fark yoktu. Azalmış olan değerlerin çoğunluğu hafif

gruptaydı. Pulmoner komplikasyon olan ve olmayan hastalar için ayrı olarak FEV₁ %, FVC %, FEV₁/FVC %, FEF₂₅₋₇₅ % değerlerinin kaç hastada normal kaç hastada azalmış olduğu Tablo 45'te, azalmış olanların ağırlık derecesine göre dağılımları Tablo 46'da verilmiştir. HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların HKHT sonrası yedi yıllık izlemleri boyunca SFT parametreleri Tablo 47-48 ve şekillerde verilmiştir. HKHT sonrası birinci yılda FEV₁ % ve FVC %, pulmoner komplikasyon olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azalmıştı. HKHT sonrası dördüncü yılda FVC %'si pulmoner komplikasyon olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azalmıştı. HKHT sonrası FEV₁%, FVC%, FEV₁/FVC%, FEF₂₅₋₇₅% hasta sayılarına göre normal ve azalmış olarak değerlendirdiğimizde HKHT sonrası birinci yılda pulmoner komplikasyon gelişen grupta FEV₁% ve FVC % azalmış olan hasta sayısının pulmoner komplikasyon olmayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu görüldü.

Tablo 44. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Öncesi Son Bir Aydaki Spirometre Değerlerinin Medyan Dağılımı

HKHT öncesi SFT parametreleri	Pulmoner Komplikasyon Gelişen Medyan (n:11)	Pulmoner Komplikasyon Gelişmeyen Medyan (n:18)	p
FEV ₁ %	95	90	0,55
FVC %	90	83,5	0,61
FEV ₁ /FVC %	98	97,5	0,74
FEF ₂₅₋₇₅ %	89	93	0,38

Tablo 45. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Öncesi Son Bir Aydaki Spirometre Değerlerinin Düşük Yada Normal Olup Olmamlarına Göre Dağılımları

HKHT öncesi SFT parametreleri	Pulmoner Komplikasyon Olan (Hasta sayısı:11)	Pulmoner Komplikasyon Olmayan (Hasta sayısı:18)	Toplam Hasta sayısı:29	p
FEV ₁ %	9	14	23	1,0
Normal	2	4	6	
Azalmış				
FVC%	8	12	20	1,0
Normal	3	6	9	
Azalmış				
FEV ₁ /FVC%	11	18	29	0,74
Normal	-	-	-	
Azalmış				
FEF ₂₅₋₇₅ %	7	15	22	0,37
Normal	4	3	7	
Azalmış				

Tablo 46. Azalmış FEV₁ ve FVC Değerlerinin Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

HKHT öncesi SFT parametreleri	Pulmoner Komplikasyon Olan	Pulmoner Komplikasyon Olmayan	Toplam
Azalmış FEV ₁ %	2	4	6
Hafif	2	3	5
Orta	-	1	1
Ağır	-	-	-
Azalmış FVC %	3	6	9
Hafif	2	5	7
Orta	-	1	1
Ağır	1	-	1

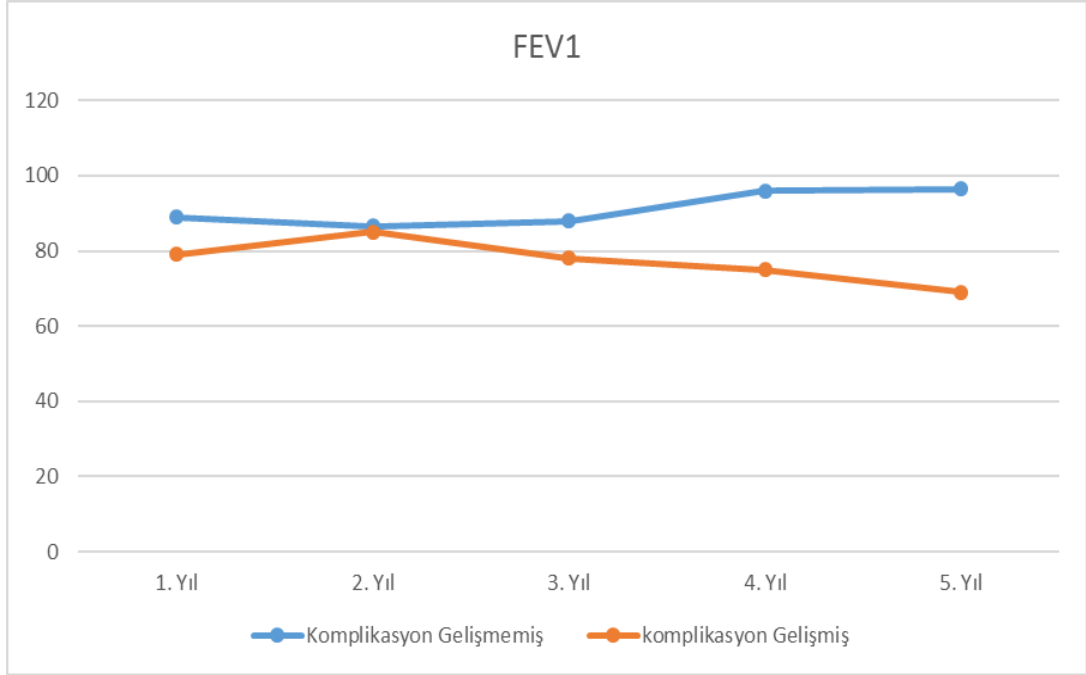
Tablo 47 .Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Sonrası 7 Yılda Spirometre Değerlerinin Medyan Dağılımı

Median	1.yıl			2.yıl			3.yıl			4.yıl			5.yıl		6.yıl		7.yıl	
	PK+ n:23	PK- n:35	P	PK+ n:13	PK- n:18	P	PK+ n:9	PK- N:13	P	PK+ n:6	PK- n:8	P	PK+ n:1	PK- n:6	PK+ n:0	PK- n:6	PK+ n:1	PK- n:1
FEV ₁ %	79	89	0,022	85	86,5	0,708	78	88	0,292	75	96	0,059	69	96,5	-	97	91	72
FVC %	77	89	0,039	81	84	0,89	77	89	0,164	72,5	91,5	0,003	62	89,5	-	99,5	81	65
FEV ₁ /FVC %	101	98,5	0,666	99	100	1,0	98	100	0,647	106,5	104	0,755	108	106	-	94,5	112	86
FEF ₂₅₋₇₅ %	93	92	0,469	90	87	0,567	94	96	0,948	120,5	92	0,491	98	102	-	96,5	97	114

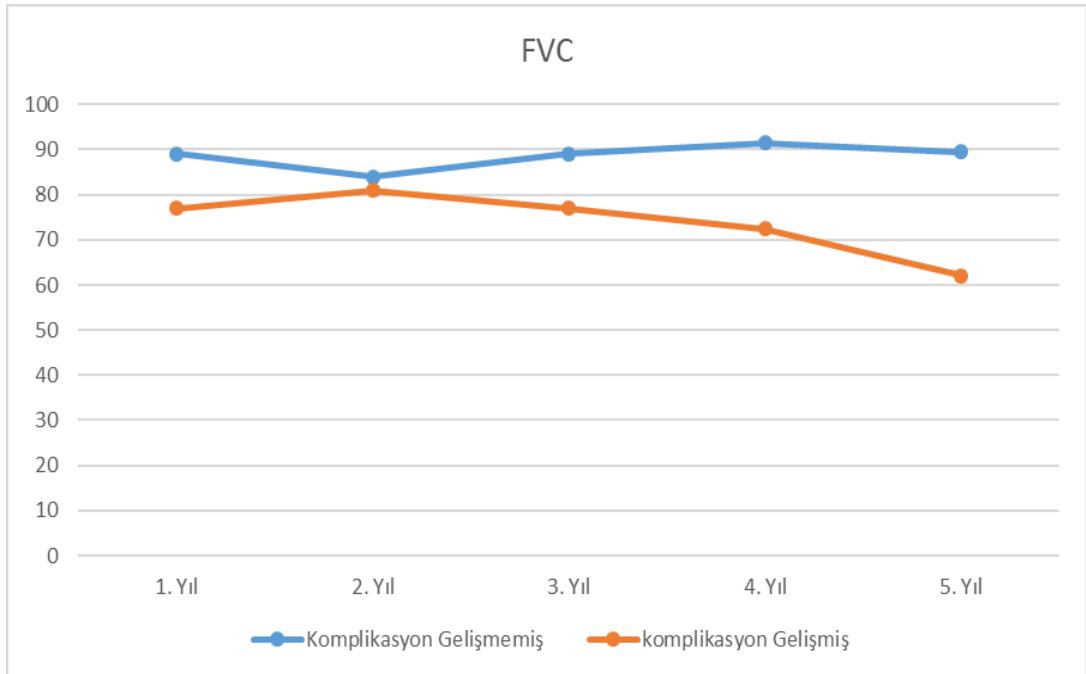
PK +: Pulmoner komplikasyon var PK -: Pulmoner komplikasyon yok

Tablo 48.Komplikasyon Gelişen ve Gelişmeyenler Arasında HKHT Sonrası 7 Yılda Spirometre Değerlerinin Düşük Yada Normal Olup Olmamlarına Göre Dağılımları

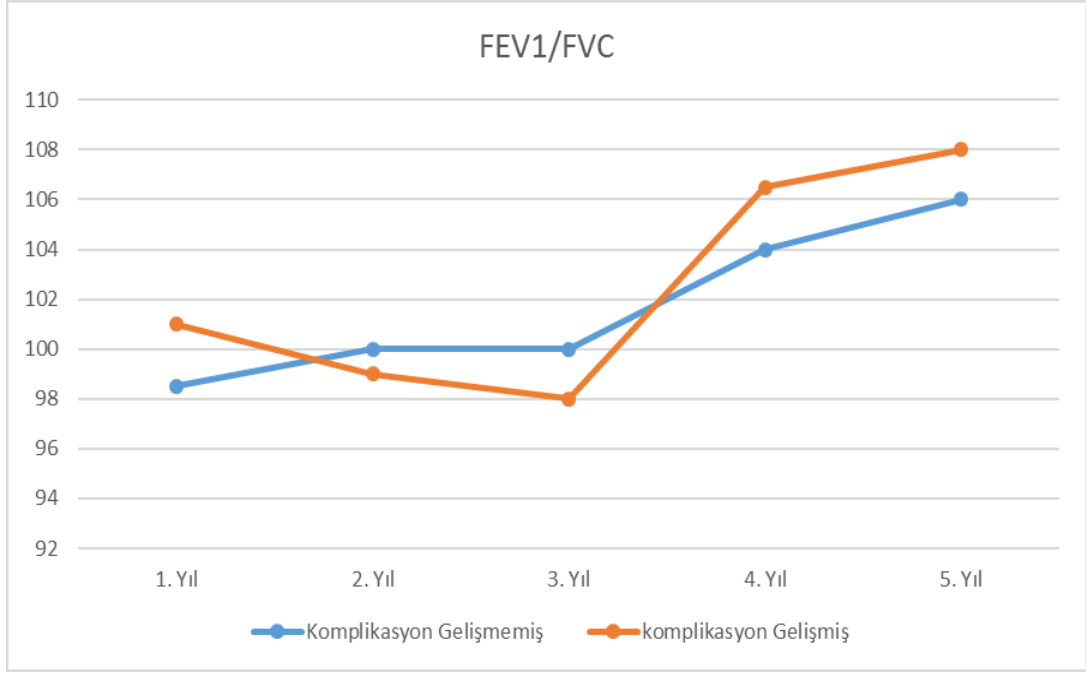
	1.yıl			2.yıl			3.yıl			4.yıl			5.yıl		6.yıl		7.yıl	
	PK+ n:23	PK- n:35	P	PK+ n:13	PK- n:18	P	PK+ n:9	PK- N:13	P	PK+ n:6	PK- n:8	P	PK+ n:1	PK- n:6	PK+ n:0	PK- n:6	PK+ n:1	PK- n:1
Fev1 Normal Azalmış	11 12	27 8	0,022	11 2	12 6	0,412	3 6	8 5	0,387	3 3	6 2	0,580	- 1	6 -	- -	6 -	1 -	1 -
FVC Normal Azalmış	10 13	27 8	0,009	8 5	11 7	0,981	4 5	8 5	0,666	2 4	7 1	0,091	- 1	6 -	- -	6 -	1 -	1 -
Fev1/FVC Normal Azalmış	22 1	34 1	0,404	13 -	18 -	----	7 2	13 -	0,156	6 -	8 -	-----	1 -	6 -	- -	6 -	1 -	1 -
Fef25-75 Normal Azalmış	15 8	28 7	0,232	10 3	13 5	1,0	6 3	10 3	0,655	6 -	7 1	1,0	1 -	4 2	- -	4 2	1 -	1 -



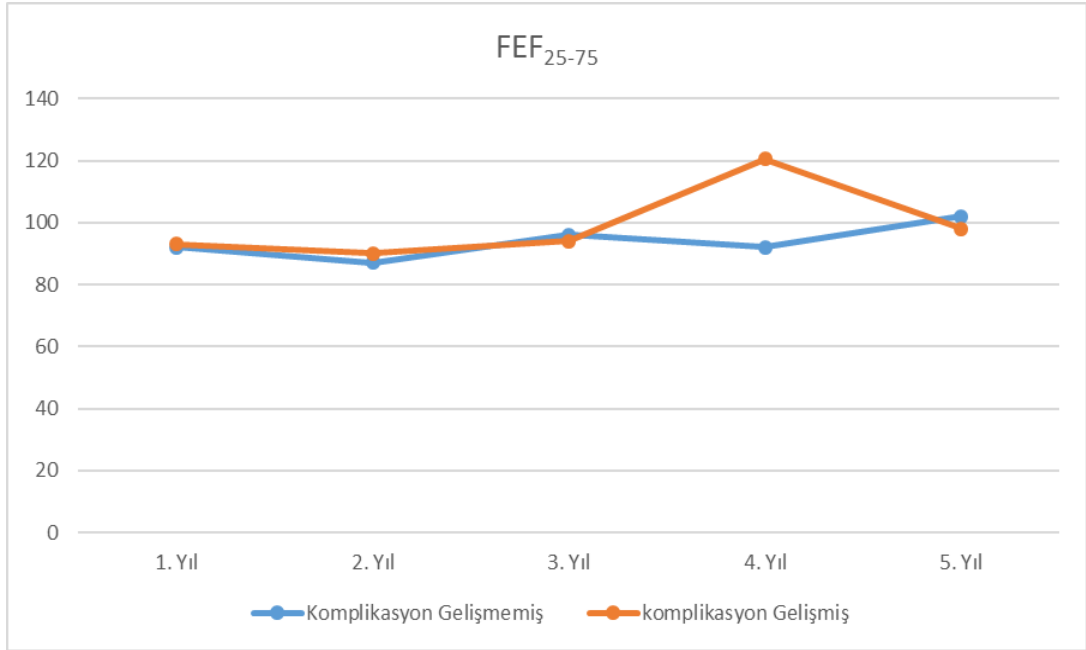
Şekil 1. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEV₁%'lerinin medyanlarının karşılaştırılması



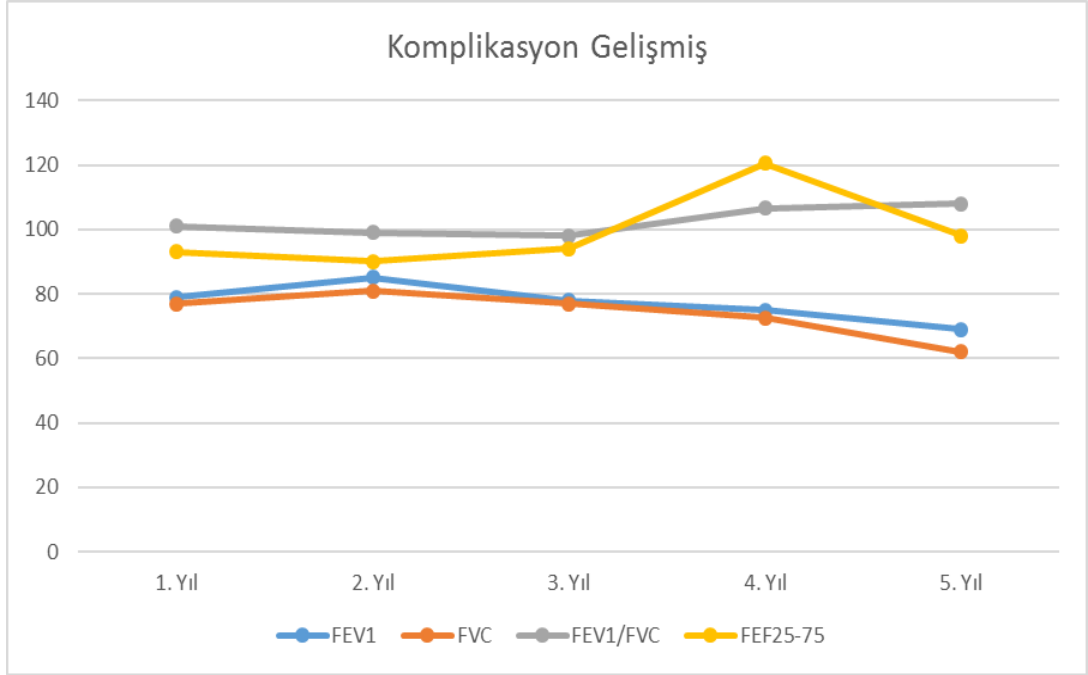
Şekil 2. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FVC %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması



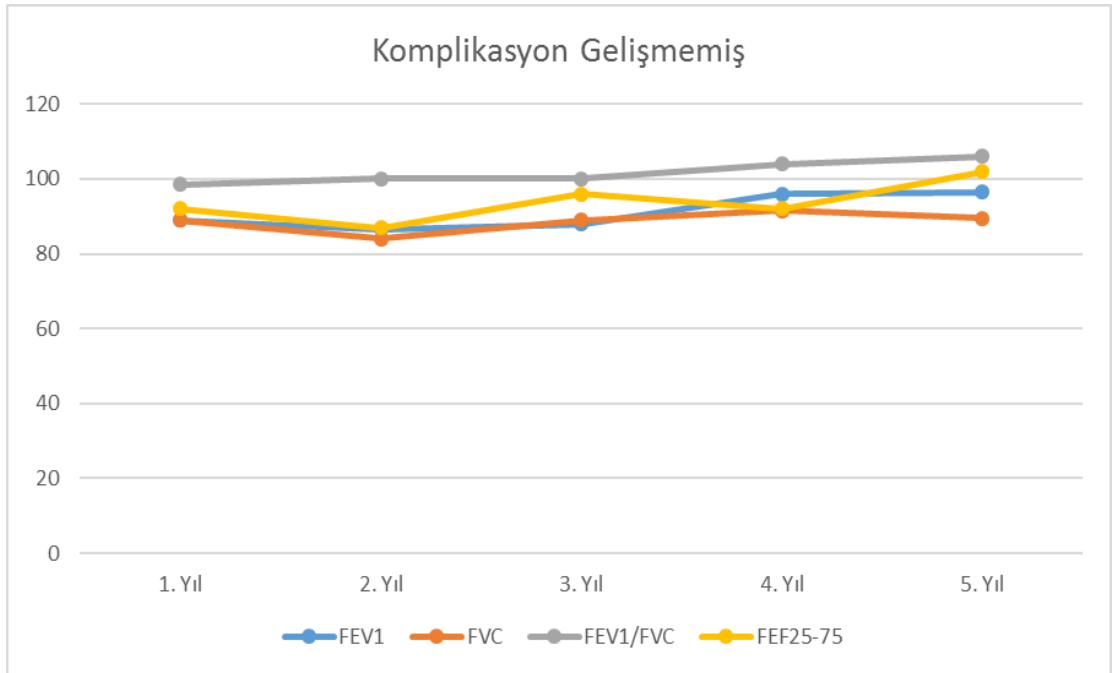
Şekil 3. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEV₁/FVC %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması



Şekil 4. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEF₂₅₋₇₅ %'lerinin medyanlarının karşılaştırılması



Şekil 5. Komplikasyon gelişen grupta SFT parametreleri



Şekil 6. Komplikasyon gelişmeyen grupta SFT parametreleri

4.7. Bronşiyolitis Obliterans Geliştiren Hastaların Özellikler

HKHT sonrası beş hastada bronşiyolitis obliterans gelişti. Bu beş hastaya da sadece bir defa HKHT yapılmıştı. Hastaların üçü erkek, ikisi kızdı. Primer hastalıkların tanı yaşı ortanca 23 ay, HKHT yapıldığı yaşı 50 ay, tanı HKHT süresi 8 ay, BO tanı zamanı 5 ay, hastaların HKHT sonrası takip süresi 44 (8-55) aydı. Hastaların tanılarına baktığımızda BO geliştiren beş hastadan ikisi talasemi majör, diğerleri akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi ve Wiscott Aldrich sendromuydu. Hastaların tamamına tam uyumlu vericiden nakil yapılmıştı. Dört hastanın kök hücre kaynağı kemik iliği, bir hastanın kök hücre kaynağı periferik kök hücreydi. HKHT vericilerinin dördü kız, biri erkekti. BO gelişen hastaların ikisinde kızıdan kıza, birinde erkekten erkeğe, geriye kalan ikisinde ise kızıdan erkeğe HKHT gerçekleştirildi. Dolayısıyla alıcı verici arasında iki hastada cinsiyet farkı vardı. BO gelişen hastaların takiplerinde yapılan SFT'lerdeki HKHT öncesi ve sonraki 4 yıl boyunca kaydedilen değerleri Tablo 49'da verilmiştir.

Tablo 49. Bronşiyolit Obliterans Gelişen Hastaların HKHT Öncesi ve HKHT Sonrası Solunum Fonksiyon Testi Değerlerinin Dağılımı

SFT Parametreleri	HKHT Öncesi (n:2)	HKHT Sonrası 1.yıl (n:2)	HKHT Sonrası 2.yıl (n:1)	HKHT Sonrası 3.yıl (n:3)	HKHT Sonrası 4.yıl (n:1)
FEV1 (%)	86,5	76,5	78	53	70
FVC (%)	79	69	79	66	70
FEV1/FVC	103	102,5	91	72	87
FEF25-75 (%)	86,5	99,5	90	25	99

4.8 HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların Özellikleri

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen 71 hastadan 18'i pulmoner komplikasyon ve eşlik eden diğer sistemik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Hastaların dördüne ikinci defa HKHT yapılmıştı. Hastaların birinci HKHT deki tanı yaşları 76 ay, HKHT yaşları 101 ay, tanı ile HKHT arasında süre 7,5 ay, HKHT sonrası takip süreleri 4 aydı. Hastaların birinci ve ikinci HKHT'lerine göre tanı yaşları, HKHT yaşları, tanı HKHT arasında geçen süre , HKHT sonrası takip süresi ay olarak Tablo 50'de verilmiştir.

Tablo 50. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların Tanı Yaşları, HKHT Yaşları, Tanı HKHT Arasında Geçen Süre , HKHT Sonrası Takip Süresi

	Birinci HKHT (n=18)	İkinci HKHT (n=4)
Tanı Yaşı (ay)	76 (0-179)	44,5 (19-101)
HKHT Yaşı (ay)	101 (2-193)	71,5 (37-174)
Tanı-HKHT Süresi (ay)	7,5 (2-181)	32,5 (7-73)
Takip Süresi (ay)	4 (1-11)	4,5 (2-6)

Kaybedilen hastaların tanı gruplarına baktığımızda en çok hasta malignensi grubunda, en az hasta konjenital immün yetmezlik ve hemoglobinopati grubunda yer almaktaydı. Tanı grupları ve alt tanıları detaylı olarak Tablo 51'de verilmiştir. Kaybedilen 18 hastanın birinci HKHT sinde 16 tam uyumlu verici, 2 tam uyumlu olmayan vericiden HKHT yapılmıştı. Kök hücre kaynağı olarak 13 hastada kemik iliği, 5 hastada periferik kök hücre kullanılmıştı. Kök hücre vericilerinin yedisi kız 11'i erkekti, sekiz hastada alıcı ve verici arasında cinsiyet farkı vardı. Kaybedilen hastaların HKHT özellikleri Tablo 52'de verilmiştir.

Tablo 51. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların Tanı Grupları ve Dağılımları

Tanımlar	n (%)
Malignensi	
Kronik myeloid lösemi	1 (5,6)
Akut lenfoblastik lösemi	3 (16,7)
Akut myeloblastik lösemi	3 (16,7)
Myelodisplastik sendrom	1 (5,6)
Toplam	8 (44,4)
Kemik İliği Yetmezliği	
Fankoni aplastik anemisi	2 (11,1)
Aplastik anemi	1 (5,6)
Toplam	3 (16,7)
Nörometabolik hastalık	
Osteopetrozis	1 (5,6)
Adrenolökodistrofi	2 (11,1)
Toplam	3 (16,7)
Hemofagositik Sendrom	2 (11,1)
Hemoglobinopati	
Talasemi majör	1 (5,6)
Toplam	1 (5,6)
İmmün yetmezlik	
MHC Class 2 eksikliği	1 (5,6)
Toplam	1 (5,6)
TOPLAM	18 (100)

Tablo 52. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastaların HKHT ile İlgili Özellikleri

	Birinci HKHT	İkinci HKHT
Verici tipi		
Allojenik	18	4
Tam uyumlu	16	4
Tam uyumlu olmayan	2	0
Kök hücre kaynağı		
Kemik iliği	13	1
Periferik kök hücre	5	3
Verici cinsiyeti		
Kız	7	3
Erkek	11	1
Alıcı-Verici Cinsiyeti		
Kız-Kız	2	0
Kız-Erkek	3	0
Erkek-Kız	5	3
Erkek-Erkek	8	1

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon nedeniyle kaybedilen hastaların pulmoner komplikasyon başında solunum sistemi muayenesinde en çok hipoksi ve takipne mevcuttu. Solunum sistemi fizik muayene bulgusu Tablo 53'te gösterilmiştir.

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve kaybedilen hastalarda toplam 20 pulmoner komplikasyon epizodu gelişti. Komplikasyon zamanı HKHT sonrası ortalama 48 gündü. Komplikasyonların 11'i erken, dokuzu geç dönemde gerçekleşmişti. Komplikasyon epizodlarının üçü enfeksiyöz, dördü enfeksiyöz olmayan, 13'ü enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü grupta yer almaktaydı. Tablo 54'te pulmoner komplikasyon epizodlarının özellikleri verilmiştir.

Tablo 53. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarındaki Solunum Sistemi Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulguları	
Siyanoz	8
Takipne	6
Normal	3
Krepitan ral	3
Solunum Seslerinde Azalma	3
Stridor	1

Tablo 54. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonların Epizodlarının Özellikleri

Komplikasyon türü-Erken/Geç	n(%)
Erken	11 (55)
Geç	9 (45)
Toplam	20 (100)
Komplikasyonun Enfeksiyöz Olma Durumu	
<u>Enfeksiyöz</u>	
Mikroorganizma gösterilen	2
Mikroorganizma gösterilemeyen	1
Toplam	3 (15)
Enfeksiyöz Olmayan	
Enfeksiyöz+Enfeksiyöz Olmayan	
Mikroorganizma gösterilen	5
Mikroorganizma gösterilemeyen	8
Toplam	13 (65)

Hastaların enfeksiyöz olmayan tanılarına baktığımızda en sık 'klinik VOD' olduğu görüldü. Enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyon epizodlarının tanıları Tablo 55'te verilmiştir.

Tablo 55. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Enfeksiyöz Olmayan Pulmoner Komplikasyon Epizodlarının Tanıları

Tanımlar	n(%)
Klinik VOD	4 (20,0)
Plevral Efüzyon	3 (16,0)
Pulmoner Kanama	3 (15,0)
Akut respiratuar distress sendromu	3 (15,0)
Üst Solunum Yolu Komplikasyonu	1 (5,0)
Plevral Trombüs	1 (5,0)
Hava kaçış (Air Leak) Sendromu	1 (5,0)

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve kaybedilen hastaların 20 pulmoner komplikasyon epizodunun 19'unda antibiyotik tedavisi, 18'inde antifungal, 12'sinde antiviral tedavi verilmişti. 19 epizodda oksijen desteği verilmişti. On sekiz epizodda mekanik ventilatör gereksinimi olmuştu. Tüm hastalar mekanik ventilatörde takip ediliyorlarken kaybedilmişti. Hastaların aldıkları tedaviler Tablo 56'da verilmiştir.

Tablo 56. HKHT Sonrası Pulmoner Komplikasyon Gelişen ve Kaybedilen Hastalarda Hastalarda HKHT Sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyon Epizodlarında Uygulanan Tedaviler

Tedaviler	n (%)
Antibiyotik	19
Antifungal (Amfoterisin b -Flukanazol-İtrakanozol-Vorikonazol-Kaspofungin)	18
Antiviral (Asiklovir-Gansiklovir)	12
Steroid	13
Diüretik (Furosemid)	13
İnhaler (Salbutamol)	7
Oksijen desteği	19
Mekanik ventilatör	18

5. TARTIŞMA

HKHT sonrasında oluşan pulmoner komplikasyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Erişkinlerde transplantasyon sonrası pulmoner komplikasyon görülme sıklığı %40-60, mortalite sıklığı % 30 olarak bildirilmiştir ancak pediatrik grupta bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hastanemizde HKHT yapılan 195 hastadan 71'inde (%36,4) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişirken 124 hastada (%63,6) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişmediği görüldü. HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen 71 hastadan 18'i (%25,3) pulmoner komplikasyon ve eşlik eden ek komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Pediatrik çalışmalara bakıldığında Ekinberry ve arkadaşlarının (27) yaptığı HKHT yapılmış 363 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada HKHT sonrası 90 hastada (%25) pulmoner komplikasyon gelişirken 273 hastada (%75) pulmoner komplikasyon gelişmediği, pulmoner komplikasyon olan grupta mortalitenin % 64, olmayan grupta ise % 45 olduğu ve mortalitenin pulmoner komplikasyon olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı 110 çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada ise HKHT sonrası 81 hastada (%74) bir ya da daha fazla pulmoner komplikasyon epizodu geliştiği, komplikasyon gelişen 81 hastadan 52 hastanın (%47) kaybedildiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise HKHT sonrası pulmoner komplikasyon yüzdesinin Ekinberry ve arkadaşlarının pulmoner komplikasyon yüzdesine benzer, ancak pulmoner komplikasyon nedeniyle gelişen mortalite sıklığının iki çalışmadan da düşük olduğu görülmüştür.

HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen hastalarımızın özelliklerine bakıldığında en çok malignensi grubunda hasta bulunurken, en az hasta hemafagositik sendrom hasta grubunda bulunmaktaydı. Bu durum malignensi grubunda primer hastalığın etkisine ve HKHT öncesi primer hastalıkları nedeniyle aldıkları tedaviye bağlanabilir. Gruplar içindeki tanılara tek tek bakıldığında en sık akut lenfoblastik lösemi, ikinci sırada akut myeloblastik lösemi, myelodisplastik anemi ve talasemi majör, üçüncü sırada osteopetrozis ve hemafagositik sendrom yer almaktaydı. Pulmoner komplikasyon gelişen kız ve erkek hasta sayısı dengeliydi. HKHT tiplerine baktığımızda en çok allojenik tam uyumlu HKHT yapılmıştı ve kök hücre kaynağı

olarak en çok kemik iliği kullanılmıştı. Genel olarak HKHT yapılan 195 hastamıza baktığımızda da daha çok allojenik tam uyumlu HKHT yapılmıştı ve kök hücre kaynağı olarak en çok kemik iliği kullanılmıştı. HKHT öncesi uygulanan hazırlık rejimlerine baktığımızda 59 hastaya myeloablatif hazırlık rejimi uygulanırken 12 hastaya meyloablatif olmayan -azaltılmış hazırlık rejimi uygulandı. Kemoterapi olarak sırasıyla, tüm HKHT hastalarında olduğu gibi, en çok siklofosomid, busulfan ve antitimosit globülin kullanıldı. Altı hastaya radyoterapi verildi. Tüm hastalara trimetoprim -sülfametaksazol, anti viral ve antifungal verildi. GVHH profilaksisi için bir hasta hariç hepsine metotreksat - siklosporin verildi.

Çalışmamızda HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlarda akciğer muayene bulgularında en sık krepitan ral vardı, bunu siyanoz ve takipne takip ediyordu. Onbir hastanın akciğer muayenesi normaldi. Bu bulgular da fizik muayene bulgusu ya da siyanozu olmasa bile pulmoner komplikasyonların gelişmiş olabileceği ve bu açıdan dikkatli değerlendirilmesini göstermektedir.

Çalışmamızda HKHT sonrası pulmoner komplikasyonu olan 71 hastada 82 pulmoner komplikasyon epizodu geliştiği, 42 komplikasyon epizodunun (%51,2) erken dönemde gelişirken, 40 komplikasyon epizodunun (%48,8) geç dönemde geliştiği gösterilmiştir. Enfeksiyöz olup olmama durumuna baktığımızda 28 komplikasyon epizodunda enfeksiyöz neden, 20 komplikasyon epizodunda enfeksiyöz olmayan neden, 34 komplikasyon epizodunda da enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerin beraber olduğu gösterilmiştir. Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada ise 81 hastada (%74) bir ya da daha fazla pulmoner komplikasyon epizodu geliştiği, bu hastalardan 31'inde (%38) enfeksiyöz olmayan, 53'ünde (%65) enfeksiyöz komplikasyon, 3'ünde (%3) hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan komplikasyonun beraber geliştiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada enfeksiyöz komplikasyonların daha sık görüldüğü, 44 hastada erken dönemde, 37 hastada geç dönemde pulmoner komplikasyon geliştiği belirtilmiştir. Srinivasan ve arkadaşlarının (29) yaptığı 410 yirmi bir yaş altı hastanın incelendiği çalışmada ise 174 hastada (%42) pulmoner komplikasyon geliştiği, gelişen komplikasyonların %35'inin enfeksiyöz, %7'sinin enfeksiyöz olmayan komplikasyon olduğu belirtilmiştir. Do Hyung Lim ve arkadaşlarının (30) yaptığı 15 yaşından büyük hastaları kapsayan 287 HKHT yapılan hastanın incelendiği çalışmada 73 hastada (%25,4) pulmoner

komplikasyon geliştiği belirtilmiştir. 40 (%54,8) hastada enfeksiyöz komplikasyon gelişirken 29 (%39,7) hastada enfeksiyöz olmayan komplikasyon geliştiği, 4 hastada alta yatan nedenin bulunamadığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 81 epizodda en çok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların beraber olduğu görüldü. Enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar olarak ikiye ayırdığımızda ise enfeksiyöz komplikasyonlar daha sıklıkla. Enfeksiyöz komplikasyonlar allojenik transplantasyonlarda ve yoğun immün süpresif kullanılan hastalarda daha sık görülmektedir. Günümüzde kullanılan profilaktik antibiyotik antiviral ve antifungal tedaviler ile enfeksiyöz komplikasyonların sıklığının azaldığı belirtilmekte fakat hem bizim çalışmamız hem de literatürdeki diğer çalışmalara baktığımızda enfeksiyöz komplikasyonların enfeksiyöz olmayan komplikasyonlara göre daha sık olduğu görülmektedir. Bu nedenle kemik iliği transplantasyon ünitelerinde ve HKHT sonrası izlemde özellikle el yıkama başta olmak üzere hijyen, katater bakımı, odaların izolasyonu, maske kullanımına dikkat edilmelidir.

HKHT sonrası gelişen enfeksiyöz olmayan komplikasyonlara baktığımızda hastaların çoğunluğuna akut ve kronik GVHH eşlik ediyordu. En sık klinik VOD, plevral efüzyon, pulmoner ödem, bronşiyolitis obliterans olduğu görüldü. Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada enfeksiyöz olmayan komplikasyonlardan ilk üç sırada İPS, plevral efüzyon, pulmoner hemoraji görüldüğü belirtilmiştir. Srinivasan ve arkadaşlarının (29) enfeksiyöz olmayan komplikasyon arasında en sık interstisyel akciğer hastalığı ikinci sırada kriptojenik organize pnömoni üçüncü sırada DAH ve BOS görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda IPS tanısı yoktu. Çünkü IPS tanı kriterlerinde bronkoskopide mikroorganizma gösterilmemesi ve şart olmamakla birlikte 14 gün sonraki kontrolünde yine mikroorganizma gösterilmemesi vardır. Çalışmamızda sadece dokuz hastaya fleksible bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj yapıldığı görüldü. HKHT yapılmış hastalarda trombositopeni fleksible bronkoskopi için risk oluşturur. Hastalarımızın çoğuna ağır trombositopeni nedeniyle fleksible bronkoskopi yapılamamış olabilir. Belki bu nedenle komplikasyon epizodlarımızda tanısını koyamadığımız IPS hastaları olabilir.

Hastalarımız arasında HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonları komplikasyon gelişme zamanı ve enfeksiyöz olup olmama durumuna göre incelediğimizde erken dönemde enfeksiyöz olmayan komplikasyonların istatistiksel

açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek, geç dönemde ise istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşük olduğu görüldü. Erken dönem ve geç dönemi kendi içinde karşılaştırdığımızda cinsiyet, HKHT sayıları, HKHT tipi, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet farkı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Geç komplikasyonlar içinde kök hücre kaynağı periferik kök hücre olanların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. Tanı yaşı ve HKHT yaşı erken dönem komplikasyonlarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde düşüktü. Erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonları primer tanı grupları ve tanılar açısından karşılaştırdığımızda erken dönem komplikasyonlar arasında osteopetrozisin yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. Hazırlık rejimleri açısından erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonlar arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmazken, geç dönem komplikasyonlarda siklofosomid kullanımının anlamlı olarak yüksek, erken dönem pulmoner komplikasyonlarda ise fludarabin kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Enfeksiyöz olma durumuna göre hastaları karşılaştırdığımızda enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü grupta kızların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti. HKHT sayıları açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Enfeksiyöz olmayan grupta tanı yaşı ve HKHT yaşı istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha düşüktü. Enfeksiyöz olup olmama durumuna göre pulmoner komplikasyonların HKHT tipi, verici cinsiyeti ve alıcı verici arasında cinsiyet karşılaştırması açısından anlamlı bir fark yoktu. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar içinde kök hücre kaynağı periferik kök hücre olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Literatürde allojenik transplantasyonlarda enfeksiyöz komplikasyonların daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda 81 pulmoner komplikasyon epizodunun 80'inde allojenik transplantasyon yapılmıştı. Bu nedenle allojenik transplantasyon ve enfeksiyöz komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi net değerlendiremedik. Kemoterapiler açısından değerlendirdiğimizde enfeksiyöz olan grupta antitimosit kullanımının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Tanı gruplarına ve tanılar baktığımızda kemik iliği yetmezliği grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde enfeksiyöz komplikasyonların daha sık, nörometabolik hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde enfeksiyöz olmayan komplikasyonların daha sık olduğu görüldü. Enfeksiyöz olmayan grupta en sık olan hastalık osteopetrozisti. Osteopetrozislerde pulmoner komplikasyonlar içinde enfeksiyöz

olmayan komplikasyonlar daha sık görülmekteydi. Osteopetrozis olan hastaların tanı yaşları ve HKHT yaşları da diğer hastalara göre daha düşüktü. Erken dönem komplikasyonlarda ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlarda tanı yaşı ve HKHT yaşının istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha küçük olması osteopetrozislerde erken dönem komplikasyonların ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların daha sık görülmesine bağlanabilir.

Çalışmamızda 81 epizodun 20'sinde mikroorganizma gösterilmiştir. En çok mikroorganizma BAL'dan gösterilirken, toplamda etken olarak en sık bakteri gösterilmiştir. Tek tek mikroorganizmalara baktığımızda en sık CMV gösterildi. Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlardan mikroorganizma tespit edilenler içinde en sık bakteriyel komplikasyonların ikinci sırada mantar enfeksiyonlarının görüldüğü üçüncü sırada viral enfeksiyonların görüldüğü belirtilmiştir. Do Hyoung Lim ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada ise enfeksiyöz komplikasyonlardan en sık bakteriyel komplikasyon görüldüğü belirtilmiş. Srinivasan ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada enfeksiyöz komplikasyonlar arasında en sık viral enfeksiyon ikinci sırada fungal enfeksiyon üçüncü sırada bakteriyel enfeksiyon görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmamızda en çok mikroorganizma fleksible bronkoskopi ile alınan BAL'dan izole edilmişti. HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen dokuz hastaya fleksible bronkoskopi yapılmış ve yedisinde mikroorganizma gösterilmişti. Fleksible bronkoskopi tanı için güvenilir bir yöntemdir. Yüksek riskli hastalara bile uygulanabilir. HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlarda fleksible bronkoskopi hem mikroorganizma gösterilmesinde hem de enfeksiyöz olmayan komplikasyonların tanısı açısından değerlidir. Fleksible brokoskopi sonucuna göre tedavi değişikliğine gidilebilir. Hastaya daha doğru tedavi sağlanmasının yanında gereksiz antibiyotik, antifungal, antiviral tedavilerin neden olduğu ototoksisite, nefrotoksisite ve hepatotoksisite de böylece en aza indirilmiş olur. Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada 38 hastaya fleksible bronkoskopi yapılmış. %32' sinde mikroorganizma gösterildiği belirtilmiştir. Ekinberry ve arkadaşlarının (27) yaptığı çalışmada pulmoner komplikasyon olan tüm hastalara fiberoskopik bronkoskopi yapılmıştır. % 46 sında mikroorganizma izole edilmiştir. Christopher R. Gilbert ve arkadaşlarının (31) erişkin hastalarda solunum sistemi semptomu olup PAAG ve veya BT de infiltrasyonu olan 144 hastaya 162 defa fleksible

bronkoskopi yapılmış, çalışmalarında fleksible bronkoskopi sonucunun %52,5'unun tanısız olduğu, en çok bakteri gösterilirken tanı olarak bakıldığında ilk sırada bakteriyel pnömoni, ikinci sırada mantar pnömonisi, üçüncü sırada alveolar hemoraji olduğu, fleksible bronkoskopi sonuçlarına göre %44 tedavi değişikliğine gidildiği bu değişikliklerden %59'unun antibiyotik modifikasyonu, %21'ine steroid tedavisi eklenmesi, %12 antifungal tedavi modifikasyon ,%7 antiviral tedavi modifikasyonu olduğu belirtilmiştir. Jude Children's Research Hospital'dan yayınlanmış 89 çocuk hastayı kapsayan bir çalışmada fleksible bronkoskopi sonucunun 60 hastada pozitif olduğu, mikroorganizma olarak en çok bakteri gösterildiği belirtilmiştir (32). Yine çocuk hastalarda yapılmış fleksible bronkoskopi ve biyopsinin değerlendirildiği bir çalışmada fleksible bronkoskopinin %40 , biyopsinin %94 tanısız olduğu belirtilmiştir (33).

Literatürde HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için çeşitli risk faktörlerinden bahsedilmektedir. Alta yatan primer hastalık, HKHT öncesi uygulanan kemoterapi rejimleri, radyasyon tedavisi, immün süpresif tedaviler, nötrojeni, GVHD, daha önceden geçirilmiş akciğer hastalığının olması, donör tipi, alıcı ve verici arasında cinsiyet farkı, ileri yaş, transplantasyon ve HKHT arasındaki sürenin uzun olması HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk faktörü olarak belirtilmiştir (8,9,10,11,12,13). Çalışmamızda hastalar HKHT endikasyonları açısından malignensi, kemik iliği yetmezliği, hemoglobinopati, nörometabolik hastalık, hemafagositik sendrom ve konjenital immün yetmezlik olmak üzere altı gruba ayrıldı. Malignensi ve konjenital immün yetmezlik grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla pulmoner komplikasyon olduğu, hemoglobinopati ve kemik iliği yetmezliği gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az pulmoner komplikasyon olduğu, hemofagosistik sendrom ve nörometabolik hasta gruplarında pulmoner komplikasyon açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Hemoglobinopati ve kemik iliği yetmezliği grubundaki hastalar öncesinde ek hastalığı olmayan hastalar olduğu için pulmoner komplikasyon görülmesi daha az, malignensi ve konjenital immün yetmezlik grubunda ise HKHTden bağımsız malignensi grubundakiler için primer hastalık ve öncesinde alınan tedaviler, konjenital immün yetmezlik grubunda ise immün sistemdeki sorunlara bağlı olarak pulmoner komplikasyonun daha sık görülmesi beklediğimiz bir durumdur. Ekinberry ve arkadaşlarının (27) yaptığı

çalışmada tanılar lösemi-lenfoma, miyelodisplastik sendrom -anemi, immün yetmezlik, solid tümör ve metabolik hastalık olmak üzere beş grupta sınıflandırılmıştır. Solid tümörlerin olduğu grupta pulmoner komplikasyonların daha az görüldüğü, diğer gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiş, solid tümörler grubunda daha az pulmoner komplikasyon görülmesi de otolog transplantasyonun bu grupta daha fazla yapılmasına bağlanmıştır. Çalışmamızda HKHT sonrası komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaları cinsiyetleri, HKHT sayıları ve alıcı - verici cinsiyetleri açısından karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. Literatürde ileri yaş bir risk faktörü olarak belirtilse HKHT sonrası pulmoner komplikasyonu olan ve olmayan hastaları tanı yaşı ve HKHT yaşları açısından karşılaştırdığımızda da anlamlı bir fark saptanmadık. Fakat çalışmamızda tanı ve HKHT arasındaki süre pulmoner komplikasyon olan grupta anlamlı bir şekilde daha kısa olduğu görüldü. HKHT öncesi herhangi bir dönemde akciğer hastalığı olması HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda da istatistiksel açıdan bakıldığında pulmoner komplikasyon gelişen grupta önceden akciğer hastalığı geçirmesinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. HKHT tipi açısından baktığımızda literatürde allojenik transplantasyonlarda daha sık pulmoner komplikasyon görüldüğü belirtilmiştir fakat çalışmamızda bir hastamız dışında pulmoner komplikasyon gelişen tüm hastalara allojenik transplantasyon yapıldığı için bu açıdan karşılaştırma yapamadık. Kök hücre kaynağı açısından baktığımızda da HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. HKHT öncesi aldıkları hazırlık rejimlerine göre HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grubu değerlendirdiğimizde pulmoner komplikasyon gelişen grupta myeloablatif rejim kullanımının istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Myeloablatif hazırlık rejiminde daha yüksek doz ve yoğunlukta kemoterapi kullanıldığı için bu beklediğimiz bir durumdur. Literatürde siklofosfomid, busulfan ve bleomisin pulmoner toksisitesi bilinmektedir. Çalışmamızda hiçbir hastamızda bleomisin kullanılmamıştı. Siklofosfomid ve busulfan ise hem pulmoner komplikasyon hem de pulmoner komplikasyon olmayan hastalarda en sık kullanılan kemoterapilerdi. Bu nedenle siklofosfomid ve busulfan açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında istatistiksel açıdan

anlamli bir fark bulamamis olabiliriz. Bizim calismamizda melfalanin HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelisen hastalarda istatistiksel acidan anlamlı olacak şekilde daha yüksek oranda kullanildiği görüldü. Radyasyon acısından baktığımızda toplam 11 hasta radyasyon almıştı. Altı hasta pulmoner komplikasyon gelisen grupta, beş hasta pulmoner komplikasyon gelismeyen hasta grubunda idi. İki grup arasında istatistiksel acidan anlamlı bir fark yoktu. Bu durum hasta sayımızın az olmasına bağlanabilir. Literatürde radyasyon tedavisini pulmoner komplikasyon için risk faktörü olduğunu belirten yayınlar olduğu gibi Ekinberry ve arkadaşlarının (27), ayrıca Do Hyoung Lim ve arkadaşlarının (30) yaptığı calışmalarda radyasyon tedavisinin pulmoner komplikasyon görülme sıklığını arttırmadığı gösterilmiştir. Nötropeni, immünsüpresif tedavi ve GVHH de HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için kolaylaştırıcı faktörlerdir. Calışmamızda 82 pulmoner komplikasyon epizodunun 71'inde hastalar immünsüpresif tedavi almaktaydı, 37 hasta pulmoner komplikasyon epizodu sırasında nötropenikti ve 31 hasta da GVHH (15'i akut, 16'sı kronik) vardı. Hastalarımızın büyük bir kısmında GVHH profilaksisi olarak metotreksat ve siklosporin verilmişti. Bu nedenle GVHH profilaksisi acısından karşılaştıramadık. Verici CMV seroloji pozitifliği de pulmoner komplikasyon için bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Fakat CMV Ekinberry ve arkadaşlarının (27) yaptığı calışmada CMV seroloji pozitifliğinin pulmoner komplikasyon gelişimi için bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bizim calışmamızda verici CMV serolojisi acısından baktığımızda hastalarımızın vericilerinin çoğunluğunun CMV serolojileri pozitifti. Bu nedenle bu acidan da HKHT sonrası pulmoner komplikasyon olan ve olmayan grupları karşılaştıramadık. Calışmamızda HKHT sonrası pulmoner komplikasyon için risk faktörü olarak bulduğumuz değişkenleri çok değişkenli regresyon analizinde incelediğimizde istatistiksel acidan anlamlı bir etkilerinin olmadığını gördük.

SFTler HKHT yapılan hastaların takibinde önemlidir. HKHT öncesi pulmoner komplikasyonları öngörmede, takipte ve tanı da kullanılabilir. Bazı calışmalarda HKHT öncesi SFTlerinde düşüklük olan hastalarda daha sık pulmoner komplikasyon geliştiği belirtilmiştir. Örneğin Srinivasan ve arkadaşlarının (29) yaptığı calışmada HKHT öncesi SFT lerinde FEF₂₅₋₇₅ deki düşüklüğün pulmoner komplikasyon geliştirme acısından önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bizim calışmamızda HKHT öncesi son bir ayda 29 hastaya spirometre ile SFT yapılmıştı. Bu hastaların 11'i

pulmoner komplikasyon gelişen grupta, 18'i pulmoner komplikasyon gelişmeyen gruptaydı. Pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupta FEV₁ %, FVC %, FEV₁/FVC %, FEF₂₅₋₇₅ % ortancaları açısından anlamlı bir fark yoktu. Aynı şekilde hasta gruplarında hastaları FEV₁ %, FVC %, FEV₁/FVC %, FEF₂₅₋₇₅ %'ni normal ve azalmış olarak değerlendirdiğimizde hasta sayıları arasında da anlamlı bir fark yoktu. Bu durum hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Fakat Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada da ki hasta sayıları bizim hasta sayımızdan daha fazla, HKHT öncesi SFTlerin HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar ve yaşam süresi için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk oluşturmadığı, düşük FEV₁% ve FVC% ile transplantasyona giren hastalarda erken dönem komplikasyonların daha fazla geliştiği belirtilmiştir. Hastalarımızın HKHT sonrası takiplerine baktığımızda HKHT sonrası birinci yılda pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da FEV₁% ve FVC%'lerinde düşüş vardı. İkinci yılda ise bir miktar artış vardı. Fakat HKHT sonrası takipte SFT sayımız yeterli değildi. Jill P. Ginsberg ve arkadaşlarının (34) yaptığı bir çalışmada da HKHT sonrası SFT de azalma olduğu zaman içinde düzelme olduğu belirtilmiştir. Ayrıca çalışmamızda HKHT sonrası birinci yılda FEV₁ % ve FVC % pulmoner komplikasyon olan grupta istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde azalmıştı.

Hastalara HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlarda uyguladığımız tedavilere baktığımızda tamamına antibiyotik tedavisi verilmişti. Kırk dört epizoda antifungal, 32 epizoda antiviral tedavi verilmişti. 36 epizodda oksijen desteği verilirken; 21 epizodda mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştu. 18 epizodda pulmoner komplikasyon ve eşlik eden diğer sistemik komplikasyonlar nedeniyle hastalar kaybedilmişti. Mekanik ventilatörde takip edilen 21 epizodun 18'i ölüm ile sonuçlanmıştı. Bu HKHT sonrası pulmoner komplikasyonda mekanik ventilatör gereksinimi oluştuysa mortalite yüzdesinin yüksek olduğunu göstermektedir. 81 epizodun 54 epizod iyileşmiş, altısı kronikleşmişti. Kaya ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen 81 hastanın 43'ünde (%39) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuş, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan komplikasyonlar arasında en sık enfeksiyöz komplikasyonların olduğu belirtilmiş. Prognozlarına bakılacak olursa 52 hasta (%47) kaybedilmiş. 30 hasta (%62)HKHT komplikasyonlarına ikincil 20 hasta (%38) primer hastalığı tekrarladığı için

kaybedilmiş. Aynı çalışmada erken dönem komplikasyonların mortalite riskini arttırdığı belirtilmiş. Bizim çalışmamızda da kaybedilen hastalarımızda erken dönem komplikasyonlar daha çok görülmüştü. Monika Roychowdhury ve arkadaşlarının (35) yaptığı HKHT sonrası kaybedilmiş erişkin ve çocuk 50 hastanın post mortem yapılan incelemesinde 40 hastada (%80) pulmoner komplikasyon olduğu saptanmıştır. 7 hastaya olog transplantasyon, 43 hastaya allojenik transplantasyon yapılmıştır. 19 hasta (%38) 18 yaş altındaydı. En sık hasta grubu malignensisi olan grupta iken HKHT sonrası kaybedilen hastalarda en çok diffüz alveolar hasar ve diffüz alveolar hemoraji görüldüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da kaybedilen hastaları HKHT endikasyonlarına göre sınıfladığımızda en çok malignensi grubunda hasta bulunmaktaydı. Kaybedilen hastaların pulmoner komplikasyonları enfeksiyöz olma durumuna göre baktığımızda çoğunlukla enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların bir arada olduğu görüldü. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlara baktığımızda en çok klinik VOD, plevral efüzyon ve pulmoner kanama bulunmaktaydı.

Çalışmamızın retrospektif özelliği nedeni ile verilerin bir kısmına ulaşamamıştır ve bu da kısıtlı verilerle çalışılmasına yol açmıştır. Ayrıca hastaların subjektif bir şekilde değerlendirilmiş olması ve aynı kişi tarafından veya standart bir prosedür ile yönetilmemiş olması bu çalışmanın kısıtlılığını arttırmaktadır. Daha geniş kapsamlı materyel ve metodu iyi organize edilmiş prospektif çalışmalar yapılması gereklidir.

Çalışmamız pediatrik yaş grubunda HKHT sonrası pulmoner komplikasyonları değerlendiren literatürdeki ender çalışmalardandır. Özellikle altta yatan primer hastalık immün yetmezlik ve malignensi olan hastalarda pulmoner komplikasyonlar açısından, nörometabolik hastalığı olanlarda erken dönem ve enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Akciğer muayenesi normal olsa bile pulmoner komplikasyon olabileceği akılda tutulmalı, pulmoner komplikasyondan şüphelenilen hastalarda fleksible bronkoskopi uygulamaktan kaçınılmamalıdır.

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmamızda hastanemizde HKHT yapılan 195 hastadan 71'inde (%36,4) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon geliştiği görüldü. HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen 71 hastadan 18'i (%25,3) pulmoner komplikasyon ve eşlik eden ek komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.
- 2) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon olan hastaların %67,6'sı erkek, %32,4'ü kızdı.
- 3) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen hastalar primer tanılarına bakıldığında en çok malignensi grubunda hasta bulunurken, en az hasta hemafagositik sendrom grubunda bulunmaktaydı. Spesifik olarak tanımlara bakıldığında en sık akut lenfoblastik lösemi, ikinci sırada akut myeloblastik lösemi, myelodisplastik anemi ve talasemi majör, üçüncü sırada osteopetrozis yer almaktaydı.
- 4) HKHT sonrası pulmoner kompliasyon gelişen hastaların 70'inde allojenik transplantasyon, bir otolog transplantasyon yapıldı. Kök hücre kaynağı olarak 53 hastada kemik iliği, 15 hastada periferik kök hücre, üç hastada kemik iliği ve kordon kanı beraber kullanıldı. En çok HKHT kız vericiden erkek hastaya ve erkek vericiden erkek hastaya yapıldı.
- 5) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen 71 hastanın 59'una myeloablative hazırlık rejimi uygulanmıştı. Kemoterapi olarak sırasıyla en çok siklofosfomid, busulfan ve antitimosit globülin kullanıldı. Altı hastaya radyoterapi verildi. Tüm hastalara trimetoprim -sülfametaksazol, anti viral ve antifungal verildi. GVHH profilaksisi için bir hasta hariç hepsine metotreksat - siklosporin verildi.
- 6) HKHT sonrası pulmoner komplikasyonu olan 71 hastanın 60'ında bir pulmoner komplikasyon gelişirken, 11 hastada iki pulmoner komplikasyon gelişti. HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar 82 epizod üzerinden değerlendirildi.
- 7) 42 komplikasyon (%51,2) erken dönemde gelişirken, 40 komplikasyon (%48,8) geç dönemde gelişti. 28 komplikasyonda enfeksiyöz neden, 20 komplikasyonda

enfeksiyöz olmayan neden, 34 komplikasyonda da enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenler beraber gösterildi.

8) Erken dönemde enfeksiyöz olmayan komplikasyonların görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek iken, geç dönemde ise anlamlı olarak düşüktü. HKHT sonrası genel olarak baktığımızda enfeksiyöz komplikasyonlar daha sık olduğu görüldü.

9) HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının 20 tanesinde mikroorganizma gösterildi. 20 komplikasyonun altısı enfeksiyöz komplikasyon grubunda iken 14 komplikasyon enfeksiyöz olan ve olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü grupta yer almaktaydı.

10)HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlarda akciğer muayene bulgularında en sık krepitan ral vardı, bunu siyanoz ve takipne takip ediyordu. Onbir hastanın akciğer muayenesi normaldi. HKHT sonrası fizik muayene bulguları ve hipoksi olmasa bile pulmoner komplikasyon olabileceği akılda tutulmalıdır.

11) HKHT sonrası pulmoner komplikasyon gelişen hastaların birinde BT’de gösterilen nodüler lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi yapıldı. Gönderilen doku kültüründe *Aspergillus fumigatus* ürediği öğrenildi. Toplam dokuz hastaya fiberoptik fleksible bronkoskopi yapıldı. Yedi hastada mikroorganizma gösterildi.

12) HKHT sonrası en çok mikroorganizma BAL’ da gösterildi. Tüm solunum yolu ve kan örneklerinde en çok gösterilen mikroorganizma CMV, ikinci sırada *Candida albicans*, üçüncü sırada *Aspergillus fumigatus* vardı. BAL HKHT sonrası pulmoner komplikasyonların tanısında değerli bir yöntemdir. Fleksible bronkoskopi ile mikroorganizma gösterilebilir, ayrıca enfeksiyöz olmayan komplikasyonların tanısı doğrulanabilir, tedavi değişikliğine gidilebilir.

13)HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının tedavisinde tamamına antibiyotik tedavisi verilmişti. Kırk dört epizoda antifungal, 32 epizoda antiviral tedavi verilmişti. 36 epizodda oksijen desteği verilirken; 21 epizodda mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştu.

14)HKHT sonrası gelişen pulmoner komplikasyon epizodlarının prognozlarına baktığımızda 82 komplikasyon epizodunun 54’ü iyileşmiş, 18 hasta pulmoner

komplikasyon ve eşlik eden diğer sistemik komplikasyonlar nedeniyle kaybedildiği görüldü. Dört epizod takipten çıkarken, altı epizod kronikleşmişti.

15) Pulmoner komplikasyon için risk faktörlerine baktığımızda tanı yaşları, ilk HKHT yaşları, ikinci HKHT yaşları ve tanı ile ikinci HKHT arasındaki süre açısından pulmoner komplikasyon gelişen ve gelişmeyenler arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Tanı ile birinci HKHT arasındaki süre pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı olarak daha kısaydı.

16)HKHT endikasyonu malignensi ve konjenital immün yetmezlik olan gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde daha fazla pulmoner komplikasyon görüldüğü, hemoglobinopati ve kemik iliği yetmezliği gruplarında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha az pulmoner komplikasyon görüldüğü, hemofagosistik sendrom ve nörometabolik hasta gruplarında pulmoner komplikasyon açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı. HKHT endikasyonunun , altta yatan primer hastalığın HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk oluşturduğu görüldü.

17)HKHT öncesi 59 hastanın hayatının herhangi bir döneminde akciğer hastalığı geçirdiği, bunların 29'unun pulmoner komplikasyon gelişen grupta, 30'unun pulmoner komplikasyon gelişmeyen grupta olduğu görüldü. İstatistiksel açıdan bakıldığında pulmoner komplikasyon gelişen grupta önceden akciğer hastalığı geçirme durumunun anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Önceden akciğer hastalığı geçirmiş olmak HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk faktörüdür.

18)Seksen iki komplikasyon epizodunun 71'i sırasında hastalar immünsupresif tedavi almaktaydı, 37 hasta nötropenik, 31 hasta da GVHH (15'i akut, 16'sı kronik) vardı. GVHH, nötropeni, immünsupresif tedavi alma HKHT sonrası pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleridir.

19)HKHT sonrası pulmoner komplikasyon olan grupta myeloablatif hazırlık rejimi alan hastaların sayısı istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde yüksekti. Siklofosomid ve anti timosit globülin kullanımı pulmoner komplikasyon olmayan grupta anlamlı olarak yüksek, melfalan kullanımı ise pulmoner komplikasyon olan grupta anlamlı olarak yüksekti. Myeloablatif hazırlık rejimi olan ve kemoterapi olarak

melfalan kullanılan hastalarda HKHT sonrası daha sık pulmoner komplikasyon görülmektedir.

21) Çok değişkenli analize bağımsız değişkenler olarak dahil edilen; myeloablatif hazırlık rejimi, tanı ile HKHT arası geçen süre, malignensi, hemoglobinopati, kemik iliği yetmezliği, immünyetmezlik ve önceden akciğer hastalığı olma durumlarının, akciğer komplikasyonunu öngörmeye etkisinin olmadığı saptandı.

22) Erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonlara karşılaştırdığımızda tanı yaşı ve birinci HKHT yaşı erken komplikasyonda anlamlı olarak daha küçüktü.

23) Osteopetrozilerde erken dönem komplikasyonların daha sık olduğu görüldü.

24) Geç dönem pulmoner komplikasyonlarda siklofosfomid kullanımı anlamlı olarak yüksek, erken dönem pulmoner komplikasyonlarda ise fludarabin kullanımı anlamlı olarak yüksekti.

25) HKHT sonrası görülen pulmoner komplikasyonları enfeksiyöz olma durumuna göre karşılaştırdığımızda tanı yaşı ve birinci HKHT yaşı enfeksiyöz olmayan grupta anlamlı olarak küçüktü.

26) Kemik iliği yetmezliği grubunda enfeksiyöz pulmoner komplikasyonların, nörometabolik hasta grubunda enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonların daha sık olduğu görüldü.

27) Enfeksiyöz olan grupta antitimosit kullanımı anlamlı olarak yüksekti.

28) Altta yatan primer hastalık, kullanılan kemoterapi tedavileri komplikasyon zamanını ve enfeksiyöz olma durumunu etkilediği görüldü.

29) HKHT sonrası ilk yılda hem pulmoner komplikasyon olan hem de olmayanlarda FEV₁% ve FVC% lerinde düşüş olmaktadır.

30) HKHT sonrası beş hastada bronşiyolitisi obliterans gelişti. Beş hastadan ikisi talasemi majör, diğerleri akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi ve Wiscott Aldrich sendromuydu. Hastaların tamamına tam uyumlu vericiden nakil yapılmıştı. Dört hastanın kök hücre kaynağı kemik iliği, bir hastanın kök hücre kaynağı periferik kök hücreydi.

31)HKHT sonrası pulmoner komplikasyon nedeniyle kaybettiğimiz hastalara baktığımızda en çok hasta malignensi grubunda, en az hasta konjenital immün yetmezlik ve hemoglobinopati grubunda yer almaktaydı.

32)HKHT sonrası pulmoner komplikasyon nedeniyle kaybettiğimiz hastalarımızda erken dönem pulmoner komplikasyonlar daha çok görülmüştü. Komplikasyonlar genellikle enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonların beraber görüldüğü gruptaydı.

KAYNAKLAR

1. Yeşilipek M. Akif, Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli, *Türk Pediatri Arşivi* **2014**;(49): 91-98.
2. Tanyeli A., Aykut G., Demirel A.O. ve ark., Hematopoetik Kök Hücre Nakli ve Tarihçesi, *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* **2014**;(23):1-7.
3. Karim A., Nihar P., Maneesh J. et al., Complications of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Investigation* **2014**;(32):349–362.
4. Arat M. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Sonrası Geç Yan Etkiler. *Türk Hematoloji Derneği* **2011**;(1):199-216.
5. André T., Alicia R., Alois G., Late Pulmonary, Cardiovascular, and Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Recommended Screening Practices, *American Society of Hematology* **2008**:125-133.
6. Michael L. N., George B. M., Aiko K., et al., National Cancer Institute–National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on Late Effects After Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Long-Term Organ Damage and Dysfunction, *Biol Blood Marrow Transplant* **2011**;(17):1573-1584.
7. Mohty B., Mohty M., Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Blood Cancer Journal* **2011**;(16):1-5
8. Folz R.J., Mechanisms of lung injury after bone marrow transplantation, *Am J Respir Cell Mol Biol* **1999**;(20):1097-1099.
9. Khurshid I., Anderson L.C., Noninfectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* **2002**;(78):257-262.
10. Soubani A.O., Miller K.B., Hassoun P.M., Pulmonary complications of bone marrow transplantation, *Chest* **1996**;(109):1066-1077.
11. Chien J.W., Madtes D.K., Clark J.G., Pulmonary function testing prior

- to hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **2005** ;(35) : 429-435.
12. Kaya Z., Aslan A.T., Çocuklarda Kök Hücre Nakli sonrası Gelişen Pulmoner Komplikasyonlar, *Türkiye Çocuk Hast Derg* **2009**;(3):57-64.
 13. Michelson P. H., Goyal R., Kurland G., Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children, *Paediatric respiratory reviews* **2007**;(8):46-61.
 14. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW., Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation, *Am J Respir Crit Care Med* **2004**;(170):22-48.
 15. Amy K. C., Ayman O. S., Alexander C. W., et al., An Update on Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *Chest* **2013**;(12):1913-1922.
 16. Peña E., Souza A. C., Escuissato D. L., et al., Noninfectious Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: *Practical Approach to Imaging Diagnosis* **2014**;(34):663-683.
 17. Collaco J. M., Gower W. A., and Mogayzel Jr Peter J., Pulmonary Dysfunction in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: Overview, Diagnostic Considerations, and Infectious Complications, *Pediatr Blood Cancer* **2007**;(49):117–126.
 18. Lavergne V., Ghannoum M., Weiss K., Roy J, et al., Successful prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program, *Bone Marrow Transplant* **2011**;(46):137-142.
 19. Hynicka L.M., Ensor C.R., Prophylaxis and treatment of respiratory syncytial virus in adult immunocompromised patients, *Ann Pharmacother* **2012**;(46): 558-566.
 20. Mellouli F., Ouederni M., Dhouib N., et al., Successful treatment of influenza A virus by oseltamivir in bone marrow transplant recipients. *Pediatr Transplant* **2010**;(14):178-181.

21. Benjamin D.K., Miller W. B., Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation, *Pediatr Infect Dis J* **2002**;(21):227–234.
22. Ayman O. S., Chirag M. P., The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation, *Hematol Oncol Stem Cel Ther* **2010**;(3):143-157.
23. Wanko S.O., Broadwater G., Folz R.J., et al., Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid, *Biol Blood Marrow Transplant* **2006**;(12):949-53.
24. Satoshi Y., Gregory Y., Kenneth R. C., et al., Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2007**;(13):749-759.
25. Yanik G., Kitko Ç., Management of noninfectious lung injury following hematopoietic cell transplantation, *Curr Opin Oncol* **2013**;(25):187-194.
26. Imad Y. Haddad, Stem cell transplantation and lung dysfunction, *Curr Opin Pediatr* **2013**;(25):350–356.
27. Eikenberry M., Bartakova H., Defor T., et al., Natural History of Pulmonary Complications in Children after Bone Marrow Transplantation, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2005**;(11):56-64.
28. Kaya Z., Weiner D. J., Yilmaz D., et al., Goyal. Lung Function, Pulmonary Complications, and Mortality after Allogeneic Blood and Marrow Transplantation in Children, *Biol Blood Marrow Transplant* **2009**;(5): 817-826
29. Srinivasan A., Srinivasan S., Sunthankar S., et al., Stokes, and Wing Leung. Pre–Hematopoietic Stem Cell Transplant Lung Function and Pulmonary Complications in Children, *Annals ATS* **2014**;(11):

1576-1585

30. Lim D.H., Lee J., Lee H.G., et al., Pulmonary Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation, *J Korean Med Sci* **2006**;(21): 406-11
31. Gilbert C. R., Lerner A., Baram M., et al., Utility of Flexible Bronchoscopy in the Evaluation of Pulmonary Infiltrates in the Hematopoietic Stem Cell Transplant Population – A Single Center Fourteen Year Experience, *Arch Bronconeumol* **2013**;(49):189–195
32. Kimberly A. K., Erin K., Rochester R, et al., Diagnostic Yield of Bronchoalveolar Lavage Is Low in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Recipients Receiving Immunosuppressive Therapy or with Acute Graft- versus-Host Disease: The St. Jude Experience, 1990-2002, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* **2007**;(13):831-837.
33. Qualter E., Satwani P., Ricci A., et al., A Comparison of Bronchoalveolar Lavage versus Lung Biopsy in Pediatric Recipients after Stem Cell Transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant* **2014**;(20):1229-1237.
34. Ginsberg J.P., Aplenc R., McDonough J., et al., Pre-Transplant Lung Function Is Predictive of Survival Following Pediatric Bone Marrow Transplantation, *Pediatr Blood Cancer* **2010**;(54):454–460
35. Roychowdhury M, Pambuccian S. E., Aslan M.D.L., et al. Pulmonary Complications After Bone Marrow Transplantation An Autopsy Study From a Large Transplantation Center, *Arch Pathol Lab Med March* **2005**; (129):366-371.