

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE
PULMONER KOMPLİKASYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. C. Barış ERDUR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE
PULMONER KOMPLİKASYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. C. Barış ERDUR

Danışman Öğretim Üyesi: Yrd. Doç. Dr. Şebnem YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İçindekiler	I-II
Tablolar Dizini	III-IV
Kısaltmalar	V
Teşekkür	VI
Özet	1
Summary	3
1. Giriş ve Amaç	5
1.1. Giriş.....	5
1.2. Amaç.....	5
2. Genel Bilgiler	6-24
2.1. Akut lösemiye bağlı erken ve geç komplikasyonlar.....	7
2.2. Akut lösemiye bağlı pulmoner komplikasyonlar.....	7
2.2.1. Pulmoner enfeksiyonlar.....	8
2.2.1.1. Tanı.....	9
2.2.1.2. Tedavi.....	11
2.2.1.3. Korunma.....	14
2.2.2. Akciğer lökostatı.....	17
2.2.3. Pulmoner tromboembolizm.....	18
2.2.4. Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi.....	19
2.2.5. Radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi.....	20
2.2.6. Graft versus host hastalığı (GVHD).....	20
2.2.7. Akut solunum zorluğu sendromu (ARDS) ve akut akciğer hasarlanması.....	21
2.2.8. Pnömotoraks.....	21
2.2.9. Plörezi.....	22
2.2.10. Diffüz pulmoner hemoraji.....	22
2.2.11. Kapiller kaçış sendromu.....	23
2.2.12. Diğer pulmoner komplikasyonlar.....	24

3. Hastalar ve Yöntem	25-28
3.1. Çalışma grubu ve özellikleri.....	25
3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri.....	27
3.3. Çalışma grubunun değerlendirilmesi.....	27
3.4. İstatistik yöntem.....	28
4. Bulgular	29-55
4.1. Pulmoner komplikasyon geliştiği anda hastaların akut lösemiye ait özellikleri	29
4.2. Pulmoner komplikasyonlar ile ilgili özellikler.....	32
4.3. Öykü ve fizik inceleme bulgularına ait özellikler.....	34
4.4. Laboratuvar bulgularına ait özellikler.....	36
4.5. Radyolojik bulgulara ait özellikler.....	36
4.6. Tedavi, pulmoner komplikasyonun seyri ve prognoza ait özellikler.....	38
4.7. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların değerlendirilmesi....	40
4.8. Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması.....	43
4.9. Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon gelişen hastaların özellikleri.....	43
4.10. Nötropenik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.....	46
4.11. İdame aşamasındaki hastaların değerlendirilmesi.....	48
4.12. Tedavi aşamalarına göre hastaların karşılaştırılması.....	50
4.13. Profilaktik antibiyotik ve antifungal kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması.....	52
4.14. Kanıtlanmış bakteriyel ve fungal akciğer enfeksiyonlarının karşılaştırılması.....	52
4.15. İzlemede antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması.....	55
5. Tartışma	56-68
6. Sonuçlar	69-70
7. Kaynakça	71-79
8. Ekler	80-88

TABLolar DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
1	Çocukluk çağı lösemilerinin görülme oranları.....	6
2	Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda radyolojik bulgulara göre enfeksiyon etkenleri.....	10
3	Bazı etkenlere yönelik antimikrobiyal ilaç seçimi.....	12
4	İmmunitesi baskılanmış hastalarda pnömoni tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları.....	12
5	Diffüz/interstisyel pulmoner infiltrasyonu olan lösemili çocuğa yaklaşım..	15
6	Lokalize/yama şeklinde infiltrasyonu olan lösemili çocuğa yaklaşım.....	16
7	Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların bazı özellikleri.....	29
8	Pulmoner komplikasyonların geliştiği lösemilerin alt tipleri.....	30
9	Hastalara uygulanan tedavi protokolleri.....	30
10	Pulmoner komplikasyon ortaya çıktığı sırada löseminin durumu.....	31
11	Pulmoner komplikasyonların ortaya çıktığı tedavi aşamaları.....	32
12	Hastaların son 15 gün içerisinde aldığı kemoterapi rejimlerinin steroid, siklofosamid ve metotreksat içerme oranları.....	32
13	Hastalarda görülen pulmoner komplikasyonlar.....	33
14	Hastalarda görülen ek organ veya sistem tutulumları.....	34
15	Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalarda bulunan semptomlar....	35
16	Hastalarda saptanan solunum sistemine ait fizik inceleme bulguları.....	35
17	Enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlarda etkenlerin üretildiği materyaller.....	36
18	Üretilen mikroorganizmalar.....	37
19	Hastaların akciğer grafisi bulguları.....	37
20	Hastaların toraks bilgisayarlı tomografi bulguları.....	38
21	Uygulanan invaziv girişimlerin türü ve yapılma nedenleri.....	39
22	Hastaların pulmoner komplikasyon sonrası prognozuna ait özellikler.....	40
23	Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastalara ait bazı özellikler.....	42
24	Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özelliklerin karşılaştırılması.....	44

<u>No</u>	<u>Başlık</u>	<u>Sayfa No</u>
25	Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon gelişen hastalara ait bazı özellikler.....	45
26	Nötropenik olan ve olmayan hastalara ait özelliklerin karşılaştırılması.....	47
27	İdame aşamasındaki hastalara ait bazı özellikler.....	49
28	Tedavi aşamalarına göre hastaların karşılaştırılması.....	51
29	Kanıtlanmış bakteriyel ve fungal akciğer enfeksiyonlarının karşılaştırılması.....	53
30	İzlemede antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması.....	54

KISALTMALAR

ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut myeloblastik lösemi
GVHD	: Graft versus host hastalığı
ARDS	: Akut solunum zorluğu sendromu
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
MR	: Manyetik rezonans
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
VATS	: Video aracılıklı torakoskopik cerrahi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
CMV	: Cytomegalovirus
EBV	: Epstein Barr Virus
RSV	: Respiratuvar Sinsisyal Virus
VZV	: Varicella Zoster Virus
MRSA	: Metisiline dirençli S. aureus
G-CSF	: Granulosit koloni stimulan faktör
GM-CSF	: Granulosit-monosit koloni stimulan faktör
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MMS	: Mutlak monosit sayısı
TMP-SMX	: Trimetoprim-Sülfametoksazol

TEŞEKKÜR

Eğitim s¼rem boyunca yetişmemde emeği geçen başta ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nur Olgun olmak üzere t¼m hocalarıma, tez konumun seçimi ve çalışmanın y¼r¼t¼lmesi aşamalarında katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. şebnem Yılmaz'a, değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. G¼lersu İrken'e ve Prof. Dr. Hale Ören'e teřekk¼r ederim.

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI AKUT LÖSEMİLERİNDE PULMONER KOMPLİKASYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. C. Barış Erdur

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İnciraltı – İZMİR

AMAÇ: Çocukluk çağı akut lösemilerinde enfeksiyon kökenli olanlar başta gelmek üzere pulmoner komplikasyonlar sık görülmektedir. Bu hastalarda tanı güçlüğü olabilmektedir. Antimikrobiyal ve destek tedavideki gelişmelere rağmen prognoz halen kötüdür. Bu çalışma ile pulmoner komplikasyon gelişen akut lösemili çocuklara ait özellikler belirlenerek pulmoner komplikasyonların önlenmesi, erken ve doğru tanı, hızlı ve uygun tedavi, tedavide zamanında gerekli değişikliklerin yapılabilmesi ve prognostik faktörler hakkında bilgi edinilmesi, böylece pulmoner komplikasyonların mortalite ve morbiditesinin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

HASTALAR VE YÖNTEM: Çalışmaya 1 Kasım 1989 – 1 Ağustos 2005 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi nedeniyle tedavi gören ve tanı anında, tedavi sırasında veya tedavi sonrasında pulmoner komplikasyon gelişen hastalar alındı. Hastaların akut lösemiye ait özellikleri, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirildi. Tanı, tedavi, izlem ve prognoz ile ilgili özellikler araştırıldı.

BULGULAR: Çalışmada 24'ü kız, 42'si erkek, yaş ortalaması 7.49 ± 5.2 (1-17 yaş) yıl olan toplam 66 hastada 79 adet pulmoner komplikasyonun geliştiği gözlemlendi. Pulmoner komplikasyonların %92.4'ü enfeksiyon kökenli idi ve en sık konsolidasyon aşamasında geliştikleri saptandı. Komplikasyonların %31.6'sı nötropenik dönemde ortaya çıkarken, bu hastaların yalnızca %5.1'i asemptomatikti ve %8.8'inde fizik inceleme bulguları, %13.9'unda da akciğer grafisi bulguları normal olarak bulundu. Enfeksiyon etkenlerinin en sık gram (-)

bakteriler ve fungal etkenler olmak üzere 14 komplikasyonda (%17.7) gösterilebildiği saptandı. Hastalarda taşipne, şok bulguları, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, dissemine intravasküler koagülasyon, ek sistem tutulumu, nötropeni, anemi, trombositopeni, antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi mortalite ile ilişkili bulundu. Nötropenik dönemdeki pulmoner komplikasyonların daha çok indüksiyon ve konsolidasyon aşamasında ortaya çıktığı, enfeksiyon etkenlerinin daha çok nötropenik hastalarda gösterilebildiği, mortalite ile ilişkili faktörlerin bu hastalarda daha sık görüldüğü bulundu. İdame dönemindeki hastalarda indüksiyon ve konsolidasyon dönemlerine göre ateş yüksekliği ve kemik iliği baskılanma bulgularının daha az ortaya çıktığı, bu hastaların daha sıklıkla oral antibiyotiklerle tedavi edildiği, hastalığın daha kolaylıkla kontrol altına alınabildiği ve tedavinin daha kısa sürdüğü saptandı. Uygulanan antibiyotik ve antifungal profilaksinin pulmoner komplikasyonun seyri ve prognozu üzerine olumlu etkisi gösterilemedi.

SONUÇ: Pulmoner komplikasyon gelişen akut lösemili çocuklarda tanı yöntemleri ve ampirik tedavi planlanırken öncelikle pulmoner enfeksiyonların göz önüne alınması ve solunum sistemine ait semptomların, fizik inceleme bulgularının, radyolojik bulguların dikkatle irdelenmesi gerekmektedir. Mortalite ile ilişkili faktörlerin sıklıkla görüldüğü, kemoterapinin indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında bulunan ve nötropenik olan hastalarda gelişen pnömonilerde uygulanacak hızlı ve agresif tedavi yaklaşımı mortalitenin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Pulmoner komplikasyonlar, çocukluk çağı, akut lösemi

SUMMARY

EVALUATING PULMONARY COMPLICATIONS IN CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIAS

C. Barış Erdur, MD

Dokuz Eylül University Medical School

Department of Pediatrics

İnciraltı – İZMİR

OBJECTIVES: Pulmonary complications are frequently encountered in childhood acute leukemias and infectious complications constitute the leading aetiology. Diagnostic difficulties are likely to be faced in these patients. The prognosis remains poor, in spite of the recent improvements in antimicrobial and supportive therapies. The purpose of this study was preventing the patients from pulmonary complications, providing early and true diagnosis, rapid and appropriate therapy and appropriate modifications of antimicrobials on time and evaluating the prognostic factors by identifying the properties of pulmonary complications in childhood acute leukemias. Thereby, making contribution to reduce the mortality and morbidity owing to the pulmonary complications was aimed.

PATIENTS AND METHODS: All patients who had been treated in Dokuz Eylül University Department of Pediatric Hematology and who developed pulmonary complications at the time of the diagnosis, during and after the treatment between November 1989 and August 2005 were included in the study. Clinical, laboratory, radiologic features of the patients were evaluated as well as the properties of the acute leukemia. Properties associated with the diagnosis, treatment, clinical course and outcome were investigated.

RESULTS: In the study 79 pulmonary complications were observed in 66 patients (42 male, 24 female) with the average age of 7.49 ± 5.2 (1-17). Pulmonary complications developed mostly in the consolidation phase of the therapy and 92.4% of these complications had infectious aetiology. In neutropenic period 31.6% of the pulmonary complications developed, however patients were asymptomatic in only 5.1% of them. Normal physical examination and radiologic findings were found 7.6% and 13.9% respectively in neutropenic patients. In 14

complications (17.7%) microbiological confirmation of infection could be succeeded. Gram(-) bacteria and fungi were leading pathogens. Tachypnea, clinical manifestations of shock, requirement of oxygen and mechanical ventilation, disseminated intravascular coagulation, involvement of other organs or systems, neutropenia, anemia, thrombocytopenia and requirement of modification in antimicrobial drugs were found in association with mortality. Pulmonary complications in neutropenic periods were mostly seen in the induction and consolidation phase of the chemotherapy. Confirmed infectious pathogens and factors associated with high mortality were more frequently determined in this group of patients. Patients who developed pulmonary complications in the maintenance phase had fever and bone marrow suppression less frequently than the patients in the induction and consolidation phase. They were more frequently treated with oral antibiotics, pulmonary complications were more successfully and rapidly taken under control. Positive effects of antibacterial and antifungal prophylaxis could not be demonstrated on the course and outcome of the pulmonary diseases.

CONCLUSION: In children with acute leukemia and pulmonary complications, pulmonary infections priorly must be taken in consideration at the stage of planning diagnostic processes and treatment. Respiratory symptoms, findings of physical examination and chest radiography must be evaluated carefully. For patients who develop pulmonary infections in the induction and the consolidation phase of the chemotherapy and in the neutropenic period, rapid and aggressive treatment modalities are obligatory to reduce the mortality, since factors associated with mortality are more frequently seen in these patients.

Key words: *Pulmonary complications, childhood, acute leukemias*

1. GİRİŞ ve AMAC

1.1. Giriş

Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan risk grubuna uygun, yoğun kemoterapi protokolleri ve destek tedavilerdeki gelişmeler ile erken ölümler azalmış, hastaliksız yaşam süreleri uzamıştır. Bununla birlikte erken ve geç komplikasyonların görülme oranı artmıştır. Bu komplikasyonlar içerisinde pulmoner komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Çoğunlukla enfeksiyon kökenli olup bazen alveoler hemoraji, diffüz alveoler hasar, lösemik infiltrasyon, lökostataz gibi enfeksiyon kökenli olmayanları da karşımıza çıkmaktadır. Akut lösemili çocuklarda bozulmuş inflamatuvar yanıt klinik ve radyolojik bulguları gizleyebilmektedir. Genel durum bozukluğu, ağır nötropeni ve kanama diyatezi nedeniyle çoğu hastada tanıya yönelik invaziv girişimler yapılamamaktadır. Bu nedenle tanı aşamasında güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Ancak erken tanı yaşamsal önem taşımaktadır. Tüm koruyucu önlemlere, antimikrobiyal ve destek tedavilerdeki gelişmelere rağmen pulmoner komplikasyonların prognozu halen oldukça kötüdür. İyileşen hastalarda da lösemi tedavisine uzun süre ara verilmek zorunda kalınmaktadır. Hastalık gelişmeden önce erken önlemlerin alınması, erken tanı ve tedavi, lösemi tedavisine mümkün olduğunca daha kısa süreli ara verilmesi, yaşam süresi ve kalitesinin artırılması pulmoner komplikasyonların tüm yönleriyle çok iyi anlaşılması ve bilinmesi ile olanaklıdır (1-5).

1.2. Amaç

Bu çalışma ile 1 Kasım 1989 – 1 Ağustos 2005 tarihleri arasında Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi nedeniyle tedavi gören ve tanı anında, tedavi sırasında veya tedavi sonrasında pulmoner komplikasyon gelişen hastaların klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri ile hastalığın tedavisi, izlemi, prognozu ve akut lösemi ile ilgili özellikleri değerlendirilerek pulmoner komplikasyonların önlenmesi, erken ve doğru tanı, tanı yöntemlerinin doğru kullanılması, erken ve uygun tedavi, gerektiğinde tedavide değişiklik yapılması, prognostik faktörler hakkında bilgi edinilmesi, böylece pulmoner komplikasyonların mortalite ve morbiditesinin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Lösemiler, sıklıkla genetik bir bozukluğa bağlı ortaya çıkan, hematopoietik sistemdeki öncül bir hücrenin klonal çoğalması sonucu oluşan malign hastalıklardır. Lösemik hücrelerde normal hücrelere göre çoğalma hızı daha fazla, programlı hücre ölümü (apoptozis) azdır. Sonuçta normal kemik iliği fonksiyonları bozulur ve kemik iliği yetmezliği ortaya çıkar (6). Akut lösemi terimi lösemik hücrelerin hızlı proliferasyonu olduğu lösemiler için kullanılırken, kronik lösemi göreceli olarak daha differansiye olup daha yavaş progresyon gösteren hücrelerden oluşan lösemiler için kullanılmaktadır (5).

Çocuklukta en sık görülen kanser tipi lösemilerdir. Çocukluk çağı kanserleri içinde tüm yeni vakaların %41'ini lösemiler oluşturmaktadır ve büyük çoğunluğu akut lösemilerdir. Çocukluk çağı lösemilerinin tür ve görülme oranları Tablo 1 de verilmiştir (6).

Tablo 1. Çocukluk çağı lösemilerinin görülme oranları

Löseminin türü	Görülme oranı
Akut lenfoblastik lösemi	%77
Akut myeloblastik lösemi	%11
Kronik myeloid lösemi	%2-3
Juvenil kronik myeloid lösemi	%1-2
Sınıflandırılmayan lösemiler	%7-9

Çocukluk çağı akut lösemilerinde son yıllarda uygulanan risk grubuna uygun, yoğun ve uzun kemoterapi protokolleri ve destek tedavilerindeki gelişmelere bağlı olarak erken ölümler azalmış, hastalısız yaşam süresi uzamış, bununla beraber uzun süren kemik iliği aplazisine bağlı gelişen enfeksiyonlar, kanamalar, ikincil maligniteler ve büyüme geriliği gibi erken ve geç komplikasyonların görülme sıklığı artmıştır. Bu komplikasyonların iyi bilinmesi ile erken önlem ve tedavi olanaklı hale gelmekte, bu şekilde hem hastalısız yaşam süresinin hem de yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır.

2.1. Akut lösemiye bağlı erken ve geç komplikasyonlar

Akut lösemiye bağlı komplikasyonlar temelde erken ve geç komplikasyonlar olmak üzere iki grupta incelenebilir (1).

Akut lösemiye bağlı erken komplikasyonlar: Lösemi tanısı ve tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlardır. Enfeksiyonlar, tümör lizis sendromu, hiperkalsemi, lökostaz sendromu, pıhtılaşma bozuklukları, tifilitis, mediastendeki yapılara bası, vena cava superior sendromu, santral hava yollarına bası, spinal kord basısı, nörolojik tutulum, akut nörolojik toksisite, yapılan girişimlere bağlı komplikasyonlar, kemoterapötik ilaçların akut yan etkileri bu grupta değerlendirilir.

Akut lösemiye bağlı geç komplikasyonlar: Lösemi tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaçların ve radyoterapinin geç dönem etkilerine bağlı olarak ve tedavi tamamlandıktan sonra yıllar içinde ortaya çıkarlar. Büyüme, gelişme ve üreme bozuklukları, iskelet sisteminde gelişim anomalileri, nörokognitif sekel, bağışıklık yetmezliği, ikincil maligniteler, kardiyomyopati, pulmoner fibrozis, hepatotoksisite, katarakt en sık görülen geç komplikasyonlardandır.

2.2. Akut lösemiye bağlı pulmoner komplikasyonlar

Akut lösemili çocuklarda pulmoner komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. İmmun baskılanma nedeniyle ortaya çıkan fırsatçı enfeksiyonlar, kemoterapötik ilaçlar, radyoterapi, pulmoner kan dolaşımını bozan faktörler, kanamaya eğilim, kök hücre nakli uygulanan olgularda immün mekanizmalar ve yapılan cerrahi girişimler gibi birçok faktör akciğerlerde hasarlanmaya yol açabilir (7). Hematolojik maligniteli çocuklarda pulmoner komplikasyonlar önemli oranda mortaliteye neden olmaktadır (8). Mortaliteye neden olmasa bile, gelişmekte olan ve matürasyon gösteren akciğer üzerinde olan hasarlanmalar uzun dönemde akciğer kapasitesi ve fonksiyonlarında bozukluklarla sonuçlanır. Morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek amacıyla erken önlem alınması ve tedaviye erken başlanması açısından pulmoner komplikasyonların iyi bilinmesi gerekmektedir.

2.2.1. Pulmoner enfeksiyonlar

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

- 1) Mukozal immün mekanizmalar ve siliyer aktivitede bozukluk
- 2) Salgısal immünglobulinlerde azalma
- 3) Aspire edilen mikroorganizmaların klirensinde azalma
- 4) Fagosit efektör hücrelerin fonksiyonunda bozulma olarak sıralanabilir (9).

2.2.1.1. Tanı

İmmün yetmezlikli hastalarda pulmoner enfeksiyonlar hızla solunum yetmezliğine ilerler. Bu nedenle hızlı tanı koymak ve hızla tedaviye başlamak çok önemlidir (9). Bu hastalarda dikkat edilmesi gereken durumlardan birisi de inflamatuvar yanıtın olamayabileceğidir. Akciğer enfeksiyonu pürülan balgam, akciğer dinleme ve radyolojik bulguları olmadan yalnızca ateş ile kliniğe yansıyabilir. Bazı öykü ve fizik inceleme bulguları etiolojide belirli patojenleri daha öncelikli düşünmeye yönlendirse de hiçbir patojenin kendine özgü klinik bulgusu yoktur, dolayısıyla laboratuvar tetkiklerine gereksinim duyulur. Mikrobiyolojik yöntemler ve radyolojik tetkikler hemen her hastada yapılan standart tetkiklerdir.

Mikrobiyolojik yöntemler:

Kültürler: Nötropenik hastalarda balgam elde etmek oldukça zordur. Balgam çıkarabilen büyük çocuklarda direkt olarak %3'lük NaCl inhalasyonu sonrası balgam örneği alınabilir (10). Küçük çocukların etkin öksürememesi nedeniyle açlık mide suyu alınabilir. Entübe çocuklarda endotrakeal aspiratlar kültür amacı ile kullanılabilir. Nitelikli bir balgam örneği denilebilmesi için mikroskopik incelemede 100'lük büyütmede her sahada 10'dan az epitel hücresi bulunmalıdır (11,12). Mantar üremelerinde ağızdan kontaminasyon olasılığı göz önünde tutulmalıdır. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı alınması spesifik tanıya ulaşmada önemli yöntemlerden birisidir. Bronkoalveoler lavaj sıvısı bronkoskopi ile radyolojik olarak tutulumun olduğu alandan, diffüz patolojisi olanlarda sağ akciğer orta lobundan veya sol

akciğer lingular segmentten alınır (13). Ayrıca bronkoskopi sırasında korumalı fırça yöntemi ile de örnekler alınabilir. Entübe çocuklarda bronkoskopi yapmadan BAL sıvısı elde edilebilir. Alınan kültürlerin anlamlı kabul edilebilmesi için kantitatif kültürlerde eşik düzeyi olarak kabul edilen mililitredeki koloni sayıları değişiklik gösterir. Eşik düzey, endotrakeal aspirasyonlarda 10^6 koloni/ml, BAL örneklerinde 10^4 koloni/ml, korumalı fırça yöntemi ile alınan örneklerde 10^3 koloni/ml ve üzerindeki değerlerde pozitif olarak kabul edilmelidir (14). Yapılan bir çalışmada lösemi nedeniyle kök hücre nakli yapıldıktan sonra pulmoner komplikasyon geliştiren 89 hastada BAL sıvısı ile spesifik tanı oranı %50 olarak bildirilmiştir (15). Akciğer enfeksiyonu düşünülen ve bağışıklık yetmezliği olan her hastadan kan kültürü alınmalıdır. Enfeksiyon kaynağı olabilecek vücut sıvılarından, lezyonlardan ve biyopsi materyallerinden kültürler yapılmalıdır.

Antijen saptanması: Respiratuvar sinsisyal virüs (RSV), Parainfluenza, İnfluenza ve Adenovirüs gibi viral etkenler için nazofarengeal aspiratta, Lejyonella için idrarda, Aspergillus için serumda, Sitomegalovirüs (CMV) için kanda ve sekresyonlarda, Kriptokok için serum veya BAL sıvısında antijen saptanması yöntemleri uygulanabilir (16).

Seroloji: Epstein-Barr virüsü (EBV), CMV, RSV, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae gibi etkenleri göstermede seroloji kullanılabilir. Akut dönemde IgM pozitifliği ya da konvelesan dönemde IgG titresinde en az 4 kat artma ya da negatifken pozitifleşme anlamlı kabul edilir (17).

Polimeraz zincir reaksiyon (PCR): CMV, Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis carinii, Aspergillus ve Chlamydia pneumoniae'nın PCR ile saptanması mümkündür.

Çocuklukta görülen bağışıklık yetmezliklerinde sık görülen bir etken olan CMV normal kişilerde serolojik yöntemlerle kolaylıkla saptanabilirken, bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda serolojik testler güvenilir değildir. CMV pnömonisinin kesin tanısı için akciğer grafisinde diffüz veya interstisyel infiltrasyon olması, pulmoner sekresyonlarda CMV antijeninin veya PCR ile nükleik asitin gösterilmesi, akciğer dokusunda veya alveoler makrofajlarda hücre içi inklüzyon cisimciklerinin saptanması gereklidir (18,19).

Radyolojik yöntemler: Yapılan çalışmalarda kesin bir ilişki saptanmamış olsa da, bazı radyolojik bulgular bazı mikroorganizmaları düşündürmektedir. Konvansiyonel grafiler ve akciğer tomografilerinde görülen bulguların etken olan mikroorganizmaya göre sınıflandırılması Tablo 2'de gösterilmiştir (9,20,21). Nötropenik hastalarda radyolojik bulguların ortaya çıkmayabileceği unutulmamalıdır. Akciğer tomografisi konvansiyel

grafilere yansımamış olan bulguları daha erken göstermesi, lezyonun tipini ve yaygınlığını daha iyi tanımlaması nedeniyle sık tercih edilen bir radyolojik yöntemdir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi parankimal lezyonları tanımlamada daha duyarlı bir yöntemdir (22).

Tablo 2. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda radyolojik bulgulara göre enfeksiyon etkenleri

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

Bronkoskopi: Direkt görüntü sağlanması, mikrobiyolojik ve sitolojik değerlendirme için örnek elde edilebilmesi, biyopsi alınabilmesi nedeni ile tercih edilen bir yöntemdir. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklara şu durumlarda yapılır:

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

Eğer hasta kardiyovasküler olarak stabil değil veya trombosit sayısı $20000/\text{mm}^3$ 'ün altında ise, protrombin zamanı %50'den daha fazla uzamış ise ve ağır solunum yetmezliği varlığında bronkoskopi önerilmez (23,24,25,26).

Biyopsiler: Transbronşiyal biyopsi, transtorasik biyopsi, video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ve açık akciğer biyopsileri ile alınan örnekler mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemeler için kullanılır. Transbronşiyal biyopsinin aletlerin boyutu nedeniyle özellikle küçük çocuklara uygulanması pratikte zordur (27). Transtorasik iğne biyopsisi hem yüzeysel hem de parankimin periferine yerleşen lezyonlar için en değerli tanı yöntemlerinden birisi olmakla birlikte çocuklarda teknik olarak uygulama problemleri ortaya çıkmaktadır (28). Açık akciğer biyopsisi ve VATS pulmoner patolojilerin tanısında altın standarttır. Bu yöntemler ile etkilenen bölgeden geniş bir çevre ile örnek alınabilir. Bu iki yöntem komplikasyon oranları yüksek ve uygulamaları zor olduğundan, uygun antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyen ve diğer yöntemler ile tanı konulamayan hastalarda endikedir (29).

2.2.1.2. Tedavi

Etkene yönelik antimikrobiyal tedavi: Gösterilen mikroorganizmaların antimikrobiyal duyarlılığına göre tedavi düzenlenir. Bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotik tedavileri 14-21 gün süre ile, tedavi yanıtı uzun süren hastalarda gerekirse daha uzun süre uygulanır (9). Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonları en az dokuz ay süre ile tedavi edilmelidir (30). CMV enfeksiyonlarının tedavisi iki-altı hafta süreyle verilir (31). Bazı etkenlere yönelik antimikrobiyal ilaçlar Tablo 3'de verilmiştir (32,33).

İmmunitesi baskılanmış hastalarda gelişen akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde sık kullanılan antimikrobiyal ilaçlar ve dozları Tablo 4'de verilmiştir (32,33).

Diğer tedavi yöntemleri: Hematopoietik büyüme faktörleri olan granulosit koloni stimulan faktör (G-CSF) ve granulosit-monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF) nötropenik vakalarda nötropeniden çıkmayı kolaylaştırabilir. Bu ilaçların kullanımı sırasında akut akciğer hasarlanması ve akut solunum zorluğu sendromu (ARDS), kapiller kaçış sendromu ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (34,35). Lokalize pulmoner lezyonlarda lezyon içi Amfoterisin B veya cerrahi tedavi uygulanabilir (36).

Tablo 3. Bazı etkenlere yönelik antimikrobiyal ilaç seçimi

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

Tablo 4. İmmunitesi baskılanmış hastalarda pnömoni tedavisinde sık kullanılan ilaçlar ve dozları

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

Akut lösemili immunitesi baskılanmış bir çocukta pulmoner infiltrasyon ile karşılaşınca öncelikle enfeksiyöz nedenler başta olmak üzere birçok neden akla gelir. Bu hastaları değerlendirirken, mikrobiyolojik örneklerin alınmasını takiben acil ampirik antibiyotik tedavisine başlama endikasyonu vardır. Ampirik tedavi verirken hastanın yaşı, daha önce aldığı antimikrobiyal tedaviler, yakın zamanda hastaneye yatıp yatmamış olması dikkate alınır. Hastaların nötropeni durumu ve infiltrasyonun özelliği tedaviye yön veren en önemli faktörlerdir (9).

Nötropenik olmayan hastada pulmoner infiltrasyon varlığı: Akciğerlerdeki infiltrasyonun lokalize/yama tarzında veya diffüz/interstisyel olmasına göre pnömoni etkenleri ve tedavileri değişkenlik gösterir. Lokalize/yama tarzında infiltrasyonu olan ve yakın zamanda hastaneye yatmamış olan bir çocukta daha çok toplum kaynaklı etkenler söz konusudur. Bu çocuklara yaklaşım toplum kaynaklı pnömoniler gibidir. Eğer hastaneye yattıktan sonra 48 saat içinde gelişmiş veya taburcu olduktan sonra 48 saat içinde başlamış pnömoni söz konusu ise yaklaşım normal çocuklardaki hastane kaynaklı pnömonilerde olduğu gibidir, hastane kaynaklı dirençli mikroorganizmalar göz önüne alınır (37). Eğer diffüz/interstisyel bir infiltrasyon var ise etkenler P. carinii, Lejyonella, Mikoplazma, Klamidiya ve virüsler olabilir. Bu nedenle ampirik tedavide Trimetoprim-Sülfametoksazol (TMP-SMX) ve makrolid tedavisi başlanır. Bu tedavi ile dört gün sonraki değerlendirmelerinde düzelme göstermeyen hastalarda bronkoskopi ve biyopsi gibi yöntemler düşünülür (9).

Nötropenik hastada pulmoner infiltrasyon varlığı: Nötropenik çocukta akciğer grafisinde yama tarzında veya fokal infiltrasyon var ise hastaya yaklaşımda tanısal değerlendirme sonrası geniş spektrumlu antipsödomonal beta laktam monoterapisi (karbapenemler, sefepim) veya antipsödomonal beta laktam ile aminoglikozit kombinasyonu başlanır. Eğer hastada gram pozitif enfeksiyon riski yüksek ise başlangıçtaki bu tedaviye glikopeptidler eklenebilir (38). Glikopeptidlerin başlangıçta tedaviye eklenmesini gerektiren durumlar:

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

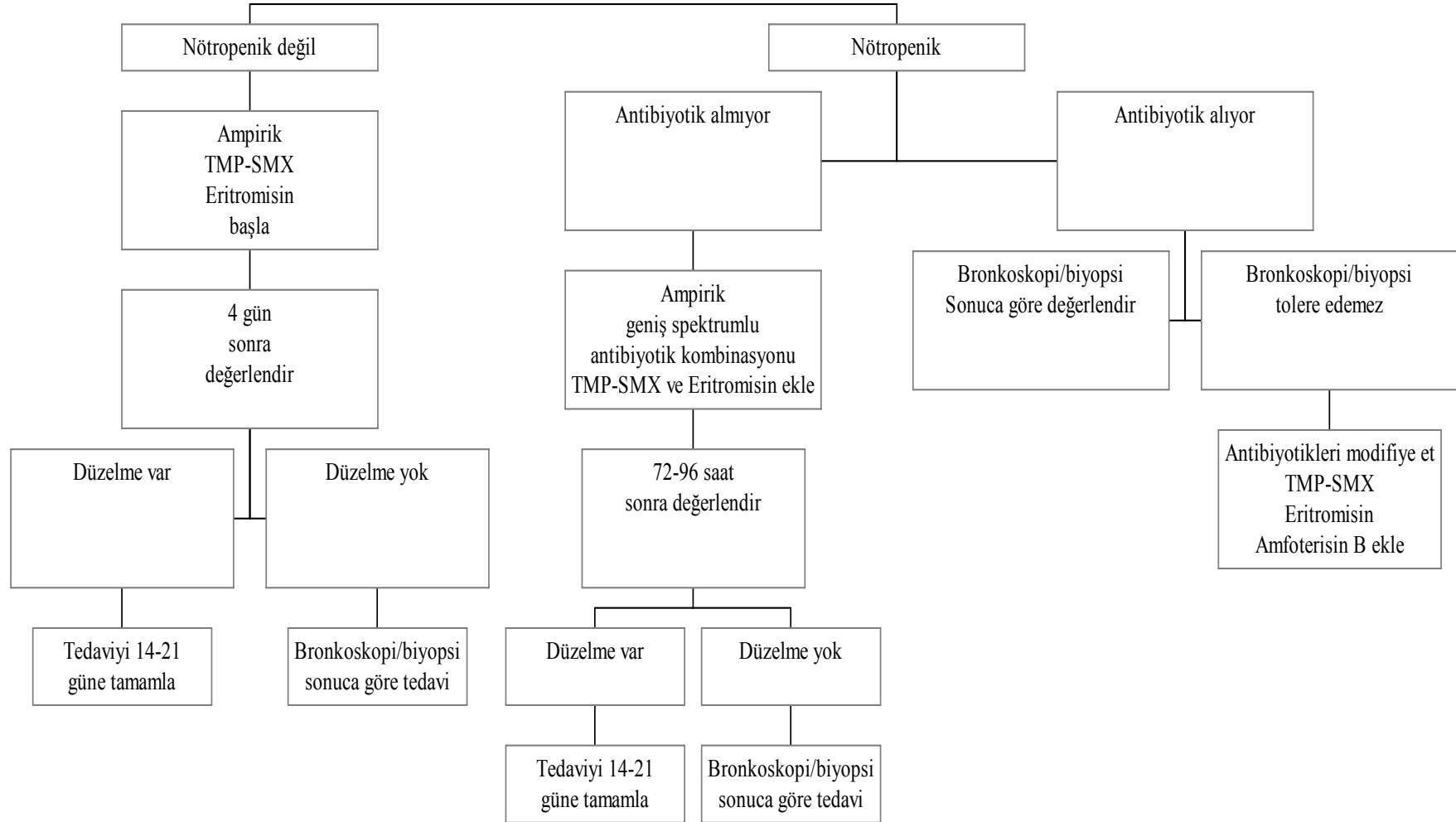
Hastanın 48-72 saat sonraki değerlendirmesinde hasta düzeliyor ise tedaviye devam edilir. Düzelmiyor ise daha ileri araştırma teknikleri kullanılır. Hastanın klinik durumu uygunsa bronkoskopi veya biyopsi ile örnekler alınır incelenir. Sonuçlara göre tedavi yönlendirilir. Hastanın klinik durumuna göre antifungal tedavi ve glikopeptidler sonuçlar henüz çıkmadan ampirik olarak eklenebilir. Hasta antibiyotik tedavisi altında iken yeni gelişen pulmoner infiltrasyon var ise hemen ileri incelemeler yapılmalı, hasta bunları tolere edemeyecek durumda ise ampirik olarak tedaviye antifungal eklenmelidir (39). Nötropenik çocukta akciğerlerde diffüz/interstisyel infiltrasyon varsa hastanın başlangıçtaki standart değerlendirmesindeki testler CMV olasılığı göz önüne alınarak yapılmalıdır. Eğer hasta daha önce antibiyotik almıyor ise mikrobiyolojik tanı için örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antipsödomonal etkili antibiyotik tedavisi, TMP-SMX ve makrolid grubu antibiyotik ile beraber başlanır. Hasta 72-96 saat sonra değerlendirilir. Düzelme var ise tedavi 14-21 güne tamamlanır. Düzelme yok ise BAL sıvısı veya doku tanısı ile tedaviye yön verilir. Eğer diffüz/interstisyel infiltrasyon antibiyotik tedavisi altında gelişmiş ise mikrobiyolojik tanı için örnekler alındıktan sonra bronkoskopi veya biyopsi gibi ileri incelemeler yapılmaya çalışılır. Hasta bunları tolere edemeyecek durumda ise, Amfoterisin B, TMP-SMX ve makrolid grubu antibiyotik ampirik olarak tedaviye eklenir (9). Lokalize/yama şeklinde ve diffüz/interstisyel pulmoner infiltrasyonu olan lösemili çocuklara yaklaşım Tablo 5 ve Tablo 6'da şematize edilmiştir (9).

2.2.1.3. Korunma

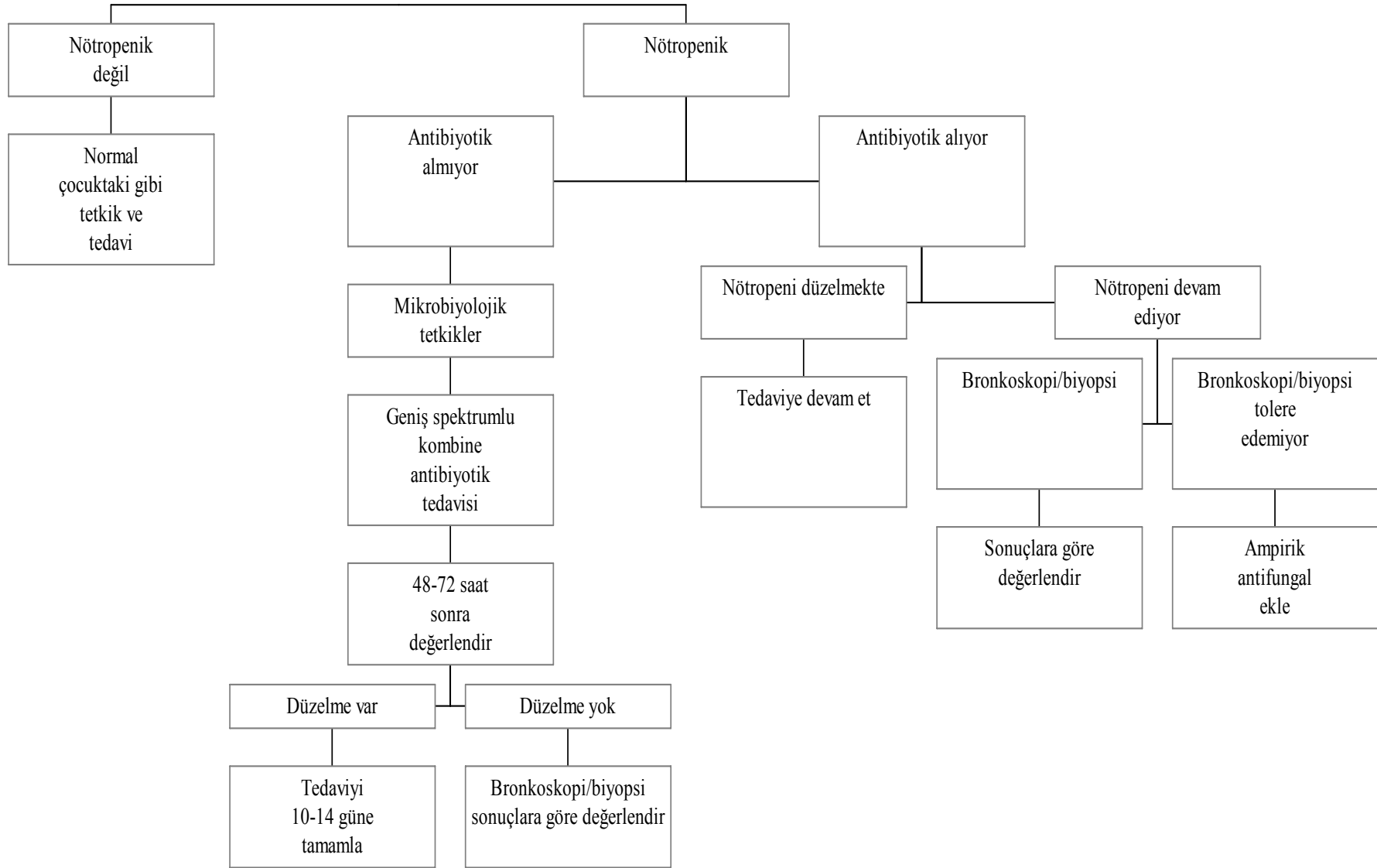
Genel önlemler: Hastalar gereksiz yere ve gereğinden uzun süreli hastaneye yatırılmamalı, gereksiz invaziv işlemlerden kaçınılmalıdır. Nötropenik hastaların tam izolasyonu (tek kişilik oda, ziyaret yasağı, maske kullanımı) gereklidir. El yıkama çok önemlidir. Girişimlerden önce asepsi/antisepsi kurallarına dikkat edilmelidir. Olanaklı ise kök hücre nakli yapılan hastalar laminer hava akımlı ortamlarda tutulmalıdır.

İmmunoprofilaksi (Aşılama): Lösemili çocuklarda *S. pneumoniae* önemli bir pnömoni etkenidir. Bu hastalara pnömokok aşısı yapılabilir. Ancak aktif kemoterapi sırasında ve hemen sonra aşuya antikor yanıtı bozulmuştur. Bu sırada aşılanan olguların tedavi kesildikten üç ay sonra yeniden aşılınmaları gerekir (40,41,42,43). Influenza aşısı lösemili hastalara önerilir fakat aşı etkinliği iki doz aşı sonrası yalnızca %40 kadardır. Bu nedenle diğer koruyucu

Tablo 5. Diffüz/interstisyel pulmoner infiltrasyonu olan lösemili çocuğa yaklaşım



Tablo 6 . Lokalize/yama şeklinde pulmoner infiltrasyonu olan lösemili çocuğa yaklaşım



önlemlere de dikkat edilmelidir (40,43,44). Remisyondaki çocuklarda Varisella aşısının etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Aşılı olgularda görülen enfeksiyon daha hafif seyirlidir ve daha kolay tedavi edilir (40,43,45). Kemoterapi alan seronegatif olguların kemoterapi şemaları izin verdiği anda aşılanmaları gerekir.

Seroprofilaksi: Aşının kontrendike olduğu durumlarda Varisella teması var ise ilk 96 saat içinde Varisella zoster immunglobulini uygulanmalıdır (40).

Kemoprofilaksi: Lösemili çocuklara kemoterapi sırasında P. carinii için TMP-SMX (5 mg/kg/gün PO haftada üst üste üç gün iki dozda), fungal enfeksiyonlar için flukonazol ile profilaksi (4-6 mg/kg/gün tek dozda) verilebilir. Kök hücre nakli sonrası asiklovir veya gansiklovir ile profilaksi uygulanmaktadır (46,47,48).

2.2.2. Akciğer lökostatı

Lökosit sayısının çok yüksek olduğu lösemilerde, lösemik hücreler pulmoner mikrovasküler yatakta kümeleşme yaparak tıkanıklıklara ve alveolokapiller bloğa yol açarlar. Bu durum akciğer lökostatı olarak tanımlanır. Lökostatın gelişmesinde lökosit sayısının yüksekliği yanında lösemik blastlardan salgılanan adezyon molekülleri ve sitokinler, eşlik eden koagülasyon bozuklukları ve metabolik bozukluklar da rol oynar (49).

Klinik bulguları spesifik değildir. Hastalarda solunum sıkıntısı, taşipne ve hipoksemi görülür. Ateş sıklıkla eşlik eder, lökositlerden salgılanan sitokinlere bağlı olup çoğu zaman enfeksiyonlarla ilişkisizdir ve kültürlerde üreme olmaz. Akciğer grafisinde lokalize veya diffüz infiltrasyon görülebileceği gibi hiçbir bulgu saptanmayabilir. Yapılan bir çalışmada akciğer lökostatı nedeniyle solunum sıkıntısı gelişen olguların %50'sinde radyolojik anormallik saptanmıştır (49). Arteriyel kan gazı örneklerinde hipoksi görülebilir. Kan gazı analizi için alınan kan örnekleri hızla çalışılmaz ise hiperlökositoz hipoksinin olduğundan daha fazla görünmesine neden olur. Hastalarda koagülasyon bozuklukları veya dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) eşlik edebilir. Otomatik analiz yapan cihazlar lökosit fragmanlarını trombosit gibi algılayabilir ve trombositopeniye rağmen trombosit sayısı normal bulunabilir. Bu nedenle periferik yayma ile de trombositlerin değerlendirilmesi gerekir. Hiperlökositozu olan akut myeloid lösemili (AML) hastalarda akciğer lökostatına bağlı solunum sıkıntısı gelişmesi erken ölümle ilişkili bulunmuştur. Solunum sıkıntısı bulgularına nörolojik bulgular da eşlik ediyor ise mortalite oranı %90'a ulaşır (50).

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) hastalarda ise akciğer lökostazının prognozu daha iyidir. Ölümler hemen her zaman nörolojik tutulumun da olduğu hastalarda görülür (50).

Tedavide kemoterapi başlamadan önce intravenöz hidrasyon ve idrar alkalinizasyonu yapılmalı ve allopurinol başlanmalıdır. Sitoredüksiyon amacıyla hidroksiüre kullanılabilir. Lökaferaz veya kan değişimi gerekebilir. Lökosit sayısı düştükten sonra kemoterapiye başlanabilir. Bu hastalarda viskoziteyi daha da artırmamak için eritrosit transfüzyonları çok zorunlu olmadıkça yapılmamalıdır. Blast ile endotel arası adheziv ilişkileri engellemek amacıyla adezyon molekülleri ve sitokinlere yönelik ilaçlar üzerinde çalışmalar devam etmektedir (49).

2.2.3. Pulmoner tromboembolizm

Pulmoner tromboembolizm, pulmoner arterde eksojen emboli veya lokal trombüse bağlı obstrüksiyon oluşmasıdır. Tıkanan vasküler yapının distalinden kanlanan akciğer alanlarının perfüzyonu bozulur ve hastalarda solunum yetmezliği ortaya çıkar. Çocuklarda çok nadir olarak görülür. Her yıl yüzbinde 0.5-0.9 çocuk pulmoner tromboembolizm tanısı almaktadır (51). Ancak lösemili çocuklarda görülme oranı normal popülasyona oranla daha yüksektir, yaşam kalitesini ve sağkalımı etkileyen önemli bir komplikasyondur. Yapılan bir çalışmada lösemi tedavisi alan 452 çocuk içerisinde pulmoner tromboembolizm gelişme oranı %2.9 olarak bulunmuştur (52). Lösemili çocuklarda riski arttıran faktörler arasında kullanılan santral venöz kateterler, hastalığa bağlı koagülasyon anormallikleri, başta L-asparaginaz ve steroidler olmak üzere ilaçlara bağlı koagülasyon bozuklukları, kemoterapötik ilaçların yaptığı endotelial hasar, hızlı tümör hücresi yıkımı, total parenteral nutrisyon uygulanması, kalıtsal trombofili, transfüze edilen trombositlerin mikroagregatlar oluşturması sayılabilir (53). Çocuklukta görülen lösemilerde yaş arttıkça ve özellikle adolesanlarda pulmoner tromboembolizm riski artmaktadır. Bu durum 10 yaşın üzerinde lösemilerin yüksek riskli olarak kabul edilip daha yoğun kemoterapi rejimlerinin uygulanmasına bağlanmıştır (50).

Spesifik semptom veya fizik muayene bulgusu yoktur. Ani gelişen ağır solunum sıkıntısı, göğüs ağrısı ve taşipnesi ortaya çıkan lösemili çocuklarda mutlaka akla gelmelidir. Ateş yüksekliği görülebilir. Kan gazı analizlerinde hiperventilasyona bağlı hipokapni ve belirgin hipoksemi görülmesi beklenir (54). Akciğer grafisi bulguları sıklıkla normaldir. Bazen lokal parankimal infiltrasyonlar, atelektatik alan, tek taraflı plevral effüzyon,

hipovaskülarite gösteren alan, hilusta piramit şekilli infiltrasyon görülebilir. Bu bulguların hiçbirisi duyarlı ve özgün değildir (55). Elektrokardiyografide spesifik olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleri saptanabilir. Tanıda en değerli yöntemler ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ve manyetik rezonans (MR) anjiyografidir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin normal olması tanıyı ekarte ettirir (55). Yoğun kemoterapi alan lösemili çocuklarda geç tanı ve tedavi kötü prognoz ile ilişkili olduğu için şüphe varlığında sintigrafi yaptırmaktan çekinmemek gerekir (53). Pulmoner arteriyografi tanı için altın standarttır. Bununla birlikte invaziv, pahalı ve komplikasyonları yüksek olan bir tanı yöntemi olduğu için öncelikle BT veya MR anjiyografi tercih edilir (55).

Tedavide heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, warfarin ve/veya trombolitik ilaçlar kullanılabilir. Mekanik pulmoner trombektomi yapılabilir. Tüm bu tedavi yöntemleri, hastalığa bağlı olarak kanamaya eğilimi olan lösemili çocuklarda ciddi kanama riskini artırır (54).

2.2.4. Kemoterapötik ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi

Kemoterapötik ilaçlar, normal pulmoner immunolojik dengeyi bozmak, proteolitik enzimlerin etkisini artırmak, kollajen sentezini etkilemek, vücudun oksijen sistemleri üzerinde değişikliklere yol açmak gibi mekanizmalar ile akciğerler üzerinde toksik etkiler gösterebilir (56). Bu toksik etkiler akut dönemde pnömoni ve pulmoner ödem tablosuna, kronik dönemde restriktif akciğer hastalığı ve ilerleyici pulmoner fibrozise yol açabilir (7).

Çocukluk çağı akut lösemilerinin tedavisinde sık kullanılan ve akciğerler üzerine toksik etkileri bilinen ilaçlar siklofosamid ve metotreksattır. Kök hücre nakli yapılan hastalarda sıklıkla kullanılan busulfan da pulmoner fibrozise yol açabilmektedir. Siklofosamid tedavisi sonrası pulmoner fibrozis hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilmektedir. İnsidansı yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir. Mekanizması tam olarak açık değildir (7). Metotreksat doza bağımlı olmayan pulmoner toksisiteye neden olabilir (7). Bronkoalveoler lavaj sıvısında CD8 supresör ve sitotoksik lenfositlerin artışı ile karakterize akut alveoler infiltrasyona yol açtığı gösterilmiştir. Bu durum aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlıdır ve ilacın kesilmesiyle hızla ve tamamen düzelir (57).

2.2.5. Radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi

Radyasyonun normal doku ve organlar üzerine etkileri üç dönemde incelenir. Erken dönemde hızlı çoğalan deri ve mukoza hücreleri ile kemik iliği etkilenir. Orta dönem etkileri yavaş çoğalan hücreler üzerinde gözlenir. Radyasyon pnömonisi bu dönemde ortaya çıkabilen önemli komplikasyonlardan birisidir. Geç dönemde doku ve organlardaki makromoleküllerde yapısal bozukluklar ortaya çıkabilir. Pulmoner fibrozis veya torasik büyümenin kısıtlanmasına bağlı restriktif akciğer hastalıkları gözlenebilir (58). Radyoterapiye bağlı akciğer toksisitesi radyasyonun fraksiyone ve total dozundan, ışınlanan akciğer alanının büyüklüğünden, beraberinde verilen kemoterapötik ajanlardan etkilenir (7).

Radyasyon pnömonisinin klinik bulguları spesifik değildir. Radyolojik incelemelerde ışınlanan alana sınırlı interstisyel infiltrasyon gözlenir. Tedavide steroidler kullanılır. Enfeksiyonlardan ayırt etmek zordur, ekarte edilene dek antibiyotikler tedavide kullanılabilir (7). Pulmoner fibrozis ve restriktif akciğer hastalıkları solunum fonksiyonlarında bozukluklara yol açar.

Akut lösemili çocuklarda radyoterapi santral sinir sistemi tutulumu profilaksi ve tedavisinde uygulanmaktadır. Dolayısıyla akciğerler direkt olarak radyasyona maruz kalmamaktadır. Radyoterapiye bağlı pulmoner komplikasyonlar total vücut ışınlaması yapılan kök hücre nakli uygulanan hastalarda gözlenebilir.

2.2.6. Graft versus host hastalığı (GVHD)

Allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda vericinin T hücreleri alıcının histokompatibilite antijenlerine karşı farklılaşp çoğalarak alıcıda doku ve organ hasarına yol açabilir. Hastalık, akraba olmayan vericiden kök hücre nakli yapılanlarda ve 10 yaşın üzerinde daha sık gözlenir. Genellikle deri, gastrointestinal sistem ve karaciğer etkilenir. Akciğerlerin etkilenmesi kronik dönemde gözlenir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber bronşiyolitis obliterans tablosu ile karşımıza çıkar (7).

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

ARDS akut ve hızla ilerleyen kardiyak nedenli olmayan pulmoner hastalık, bilateral diffüz pulmoner infiltrasyon ve hipoksi ile karakterize klinik durumdur. ARDS'nin sınırlı ve hafif şekline akut akciğer hasarı denir. ARDS'de $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ iken akut akciğer hasarında ≤ 300 'dür. Pulmoner veya sistemik bir zedeleyici olaya karşı yanıt olarak hedef organı akciğerler olan agresif bir inflamatuvar olaylar zinciri başlar. Alveoler epitel ve endotel bariyerleri hasarlanır, proteinden zengin akciğer ödemi oluşur. Tip 2 pnömositlerde oluşan hasar sonucunda surfaktan eksikliği ve fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar. Hem akciğer ödemi hem de surfaktan fonksiyon bozukluğu sonucu alveollerde gaz alışverişi bozulur. Oksijen tedavisine yanıt vermeyen hipoksi ortaya çıkar (59).

ARDS çocuklarda nadirdir ve yıllık insidansı 5-15/100000 olarak bildirilmektedir (60). Akut lösemili çocuklarda lösemnin kendisi, pnömoni, sepsis, pulmoner emboli, kemoterapötik ilaçlar, hematopoietik büyüme faktörleri ve kan transfüzyonları ARDS'ye ilerleyen inflamatuvar kaskadı başlatabilir (59,61).

Hastalarda ağır solunum sıkıntısı, siyanoz ve hiperventilasyon gözlenir. Fizik incelemede solunum seslerinde azalma ve raller duyulabilir. Kan gazı analizinde derin hipoksi bulunur. Hiper, normo veya hipokapni saptanabilir. Akciğer grafisinde bilateral diffüz pulmoner infiltrasyon gözlenir. Kardiyak kökenli akciğer ödeminden farklı olarak kardiyotorasik oran normaldir, plörezi gözlenmez.

Tedavide temel olan altta yatan nedenin tedavisidir. Mekanik ventilasyonun amacı minimal akciğer hasarlanmasına neden olarak yeterli gaz değişimini sağlayabilmektir. Nitrik oksit, surfaktan, ekstrakorporeal membranöz oksijenizasyon kullanılabilir. Steroid kullanımı tartışmalıdır (59,60).

2.2.8. Pnömotoraks

Plevra boşluğunda hava toplanmasıdır. Akut lösemili çocuklarda birçok nedene bağlı olarak pnömotoraks gelişebilir. İnvaziv fungal pulmoner enfeksiyonlar sırasında gelişebilen bronko-plevral fistüller, plevral boşluğa miçetom rüptürü pnömotoraksa yol açar (62,63,64). Plevral effüzyonların boşaltılması sırasında torasenteze, fokal akciğer lezyonları için yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisine ve santral venöz kateter yerleştirilmesine bağlı bir

komplifikasyon olarak pnömotoraks görülebilir (65,66). Hiperkalsemili hastalarda alveoler septal kalsifikasyon sonucu alveoler septa rüptürü ve pnömotoraks gelişimi bildirilmiştir (67).

Kliniğin ağırlığı pnömotoraksın büyüklüğüne, kollabe olan akciğer alanının yaygınlığına göre değişir. Pnömotoraks olan tarafta akut göğüs ağrısı ve dispne gözlenir. Aynı tarafta solunum sesleri azalmış olarak bulunur. Ekspiryumdaki akciğer grafilinde kollabe akciğer alanını sınırlayan hava içeren visseral plevra görülür.

Küçük pnömotorakslar tedavi gerektirmeyebilir, birkaç günde rezorbe olur. Pnömotoraks büyük ise plevra boşluğuna girilerek hava boşaltılır.

2.2.9. Plörezi

Plevra boşluğunda normalden fazla sıvı toplanmasıdır. Akut lösemili çocuklarda hem eksuda hem de transuda niteliğinde plevral effüzyon görülebilir. Malign hücrelerin infiltrasyonu, pnömoniler, pulmoner emboli, ilaç reaksiyonları eksuda niteliğinde plevral sıvı toplanmasına yol açarken; konjestif kalp yetmezliği veya vena cava superior sendromu gelişen lösemili çocuklarda transuda niteliğinde plevral effüzyon oluşur.

Hastalarda yan ağrısı ve solunum sıkıntısı gelişebilir. Sıvı olan bölgede solunum sesleri azalmıştır. Plevral sıvı örneğinin makroskopik, mikroskopik, sitolojik ve biyoşimik tetkikleri ile plörezinin etiyolojisi belirlenmeye çalışılır. Akciğer grafisinde 200-300 cc sıvı toplanması bulgu verir.

Tedavi temelde etiyolojiye yöneliktir. Sıvı solunum sıkıntısına neden olacak derecede fazla ise torasentezle boşaltılır. Malign hücrelerin oluşturduğu masif effüzyonlarda intraplevral kemoterapi ve kimyasal skleroz uygulanabilir (68).

2.2.10. Diffüz pulmoner hemoraji

Diffüz pulmoner hemoraji akciğerlerin mikrovasküler yapılarından alveoler boşluğa doğru olan yaygın kanama olarak tanımlanır. Lösemili hastalarda enfeksiyon kaynaklı olmayan pulmoner infiltratların en sık nedenidir (69). Yine bu hastalarda kanamaya bağlı ölümlerin %2-3'ü diffüz pulmoner hemorajiye bağlıdır (70). Lösemili hastalarda diffüz pulmoner hemorajiye yatkınlığa yol açan faktörler arasında trombositopeni, trombosit fonksiyon bozuklukları, kanama diyatezi, fırsatçı invaziv fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar,

pulmoner emboli sayılabilir (71,72,73). Kök hücre nakli yapılan hastalarda nötrofil aracılıklı akciğer hasarı pulmoner hemorajiye yol açabilir (74).

Klinik bulguları spesifik değildir. Genellikle hipoksi, dispne, hemoptizi, bilateral hızla ilerleyen diffüz alveoler konsolidasyon ve hemoglobin değerinde düşme ile karşımıza çıkar. Kanama odağının distalde olduğu olgularda hemoptizi görülmeyebilir. Hemoptizi yok ise tanı akla gelmeyebilir. Bazen lokalize veya interstisyel bir infiltrasyonla karşımıza çıkabilir veya eşlik eden enfeksiyonlar radyolojik bulguları değiştirebilir. Bu nedenlerle hastaların çoğu postmortem tanı alır (71,75,76). Bronkoskopi ile BAL sıvısı alınması en önemli ve yararlı tanı yöntemidir. Bronkoskopi yardımıyla aktif kanama odağı belirlenebilir. Aktif kanama odağı görülmese bile BAL sıvısında hemosiderin yüklü makrofaj görülmesi aktif kanamaya işaret eder. Bronkoskopi yapılamayan hastalarda gastrik aspiratta hemosiderin yüklü makrofaj aranabilir.

Tedavide öncelikle hastanın hemodinamik dengesinin korunması ve kanamanın durdurulması amaçlanır. Altta yatan kanama diyatezi, trombositopeni veya invaziv pulmoner enfeksiyonlar tedavi edilmelidir. Kanama kontrol edilemez ise cerrahi girişimler gerekebilir (77).

2.2.11. Kapiller kaçış sendromu

Kapiller geçirgenliğin anormal olarak artışı ile kapiller yataktan interstisyel alana aşırı miktarda sıvı, protein geçişi ve jeneralize ödem oluşumu ile karakterize bir tablodur. Jeneralize ödem tablosu içinde pulmoner ödem gelişimi de görülür. Lösemili hastalarda sistemik inflamatuvar yanıt gelişimini tetikleyen sepsis ve hematopoietik büyüme faktörleri kullanımı sonucunda ortama salınan bazı sitokinler kapiller geçirgenlikte anormal bir artışa neden olur. Jeneralize ödemle birlikte hipoproteinemi ve hemokonsantrasyon ortaya çıkar.

Tedavide amaç altta yatan tetikleyici faktörü ortadan kaldırmak, intravasküler volümü korumak, hemodinamik stabilizeyi ve normal organ perfüzyonunu sağlamaktır. Bunun için kristaloid veya kolloid solüsyonları ile sıvı replasmanı yapılmalıdır. Steroid, teofilin, furosemid, beta-2 agonist ve plazmaferez gibi tedavilerin sonuçları tartışmalıdır (78,79,80).

2.2.12. Diğer pulmoner komplikasyonlar

Akut lösemili çocuklarda hışıltı atakları gözlenebilir. Bu durum genellikle geçirilen pulmoner enfeksiyonlara bağlı bronşiyal hiperreaktiviteye, ilaçlara bağlı oluşan bronkospazm tablosuna veya mediastinal kitlelerin bronşlara basısına bağlıdır (81,82,83). Löseminin bronşiyal hiperreaktiviteyi veya astımı tetiklediğine ilişkin kanıt yoktur. Lenfomatoid granulomatozis çocukluk çağında nadir görülen, primer olarak akciğerleri etkilemekle birlikte birçok organı tutabilen bir hastalıktır ve lösemi tedavisini izleyen dönemlerde ortaya çıkabilir (84,85).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma 1 Şubat 2005 – 1 Ağustos 2005 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışma retrospektif olarak yürütüldü.

3.1. Çalışma grubu ve özellikleri

Çocuk Hematoloji arşivi değerlendirilerek 1 Kasım 1989 – 1 Ağustos 2005 arasında Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi nedeniyle tedavi gören ve tanı anında, tedavi sırasında veya tedavi sonrasında pulmoner komplikasyon gelişen çocuklar çalışmaya alındı.

Bu hastalar:

- 1) Yaş
- 2) Cinsiyet
- 3) Pulmoner komplikasyon geliştiği anda akut lösemiye ait özellikler
 - a) Lösemnin tipi
 - b) Sitogenetik, moleküler genetik anomali varlığı
 - c) Almakta olduğu tedavi protokolü
 - d) Lösemnin remisyonuna girme zamanı
 - e) Lösemnin pulmoner komplikasyon geliştiği andaki durumu, remisyonunda olup olmadığı
 - f) Tedavinin aşaması
 - g) Kök hücre nakli yapılmaya öyküsü
 - h) Son aldığı kemoterapötik ilaçlar
 - i) Son aldığı kemoterapiden sonra geçen süre
- 4) Pulmoner komplikasyonlar ile ilgili özellikler
 - a) Pulmoner komplikasyonun tipi
 - b) Enfeksiyon kökenli olup olmadığı
 - c) Enfeksiyon kökenli ise bu enfeksiyonun kaynağı (hastane veya toplum)
 - d) Enfeksiyon kökenli pulmoner komplikasyon geliştiği sırada G-CSF, profilaktik antibiyotik ve antifungal ilaç kullanım durumu
 - e) Eşlik eden ek başka bir sistem tutulum varlığı

5) Öykü ve fizik inceleme bulguları

- a) Solunum sistemine ait yakınmaları
- b) Ateş varlığı
- c) Akciğer dinleme bulgularının varlığı ve özelliği
- d) Siyanoz varlığı
- e) Şok bulgularının varlığı (hipotansiyon, taşikardi, filiform periferik nabızlar, kapiller

dolum zamanında uzama)

6) Laboratuvar bulguları

- a) Hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı
- b) Mutlak nötrofil sayısı (MNS) ve mutlak monosit sayısı (MMS)
- c) Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri
- d) Kanama profili
- e) Mikrobiyolojik inceleme sonuçları

7) Radyolojik bulgular

- a) Akciğer grafisi bulguları
- b) Toraks BT bulguları
- c) Water's grafisi bulguları

8) Tedavi, pulmoner komplikasyonun seyri ve prognoz

- a) Başlanan ilaçlar
- b) Antimikrobiyal tedavide modifikasyon yapıp yapılmadığı
- c) Yapılan tedavi modifikasyonunun türü
- d) Oksijen tedavisi gereksinimi
- e) Mekanik ventilasyon tedavisi gereksinimi
- f) Tanı veya tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi
- g) Ateş yüksekliğinin kontrol altına alınma süresi
- h) Pulmoner hastalık kontrol altına alındığı anda beyaz küre sayısı ve MNS
- i) Nötropenin düzelme süresi
- j) Tedavi süresi
- k) Lösemi tedavisine verilen ara
- l) Pulmoner komplikasyonun prognozu
- m) Löseminin prognozu yönünden değerlendirildi.

3.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Tedavilerinin bir bölümünü başka hastanelerde alan ve bu dönemde pulmoner komplikasyon gelişip gelişmediğine, gelişmiş ise bu pulmoner komplikasyonun özelliklerine ait ayrıntılı epikriz bulunmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Çalışma grubunun değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalarda yukarıda verilen özelliklerin yanı sıra:

a) Mikrobiyolojik olarak pulmoner enfeksiyon kanıtlanamayan hastalarda solunum sistemine ait yakınma varlığı, ateş, akciğer oskültasyonunda ral duyulması ve akciğer grafisinde infiltrasyon bulgularından en az ikisinin varlığı ve bunları açıklayabilecek başka bir nedenin bulunmaması durumu pnömoni olarak kabul edildi (4).

b) Radyolojik olarak plevra veya fissürle sınırlanan kenarı keskin konsolidasyon (lober konsolidasyon) görülen hastalar lobar pnömoni olarak değerlendirildi. Bunların dışındaki düzensiz konturlu opasite şeklinde veya yama benzeri infiltrasyonu olan hastalar bronkopnömoni olarak değerlendirildi (8).

c) Hastane kaynaklı pnömoniler olarak hastaneye yattıktan 48 saat sonra gelişen veya taburcu olduktan sonra 48 saat içinde başlayan pnömoniler alındı (37).

d) Akut ve hızla ilerleyen kardiyak dışı nedene bağlı pulmoner hastalık, bilateral diffüz pulmoner infiltrasyon ve oksijen tedavisine yanıt vermeyen hipoksisi olan hastalar ARDS olarak kabul edildi (59).

e) Lökosit sayısı $>100000/\text{mm}^3$ olan, taşipne, hipoksi ve pulmoner infiltrasyon bulguları saptanan hastalar kanıtlanmış bir pulmoner enfeksiyonun yokluğunda akciğer lökostazı olarak kabul edildi (49).

f) Pulmoner embolizmi düşündüren klinik bulgular ve akciğer grafisi bulguları ile ventilasyon-perfüzyon grafisi, BT veya MR anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografi yöntemlerinin en az birisinde pulmoner emboli bulgusu olan hastalar pulmoner embolizm olarak değerlendirildi (54,55).

g) Siklofosamid alan hastada başka bir nedenle açıklanamayan pulmoner fibrozis gelişmesi ve metotreksat tedavisi sonrası başka bir nedenle açıklanamayan akut alveoler infiltrasyon gelişmesi kemoterapinin pulmoner toksisitesi olarak kabul edildi (7,56,57).

h) Jeneralize ödem ile birlikte pulmoner ödem, hipoproteinemi ve hemokonsantrasyon gelişen olgular kapiller kaçış sendromu olarak değerlendirildi (78).

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

j) Kök hücre nakli yapılan hastalarda bronşiyolitis obliterans bulgularının gelişmesi GVHD olarak kabul edildi (86).

k) Akciğer oskültasyonunda sibilan ronküsler veya ekspiryum uzunluğu saptanan ve bronkodilatör, inhale steroid tedavisi gerektiren hastalar bronşiyal hiperreaktivite olarak değerlendirildi (87).

l) MNS $<500/\text{mm}^3$ olması nötropeni, hemoglobin değerinin <9 g/dl olması anlamlı derecede anemi, trombosit sayısının $<20000/\text{mm}^3$ olması anlamlı derecede trombositopeni olarak tanımlandı (1).

3.4. İstatistik yöntem

Retrospektif olarak yürütülen bu çalışmada, toplanan veriler "SPSS 12.0 for Windows" programına yüklendi ve istatistiksel analizler bu program ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin değerlendirilmesinde merkezi eğilim ölçütü olarak ortalama, değerlerin dağılım aralığı için ortalamaların yanında standart sapma (\pm SD) değerleri belirlendi. Grup oranlarının karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare (X^2) testi ve beklenen değerlerin 5'in altında saptanması durumunda Fisher kesin Ki-kare (X^2) testi kullanıldı. Gruplara ait ortalamaların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede elde edilen p değeri, $p < 0.05$ olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Kasım 1989 – 1 Ağustos 2005 tarihleri arasında tedavilerinin tamamını Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda alan 118 hasta ve tedavilerinin bir kısmını başka bir hastanede almış olanlardan o döneme ait ayrıntılı epikrizi bulunan iki hasta olmak üzere toplam 120 akut lösemili hasta olduğu görüldü. Bu hastaların 101'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), 19'u akut myeloblastik lösemi (AML) tanısı almıştı. Toplam 66 hastada 79 adet pulmoner komplikasyon geliştiği saptandı. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 58'inin tanısı ALL, sekizinin tanısı AML idi. ALL'li hastalarda pulmoner komplikasyon gelişme oranı %58, AML'li hastalarda pulmoner komplikasyon gelişme oranı %42 olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon gelişen 66 hastaya ait demografik özellikler Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların bazı özellikleri

Toplam hasta sayısı	66
Yaş ortalaması ± SD (yıl)	7.49 ± 5.2
Yaş sınırları (yıl)	1 – 17
Erkek / Kız	42 / 24
Pulmoner komplikasyon sayısı	79

Hastalardan 55'i yalnızca bir kez pulmoner komplikasyon geliştirirken, dokuz hastada iki ve iki hastada üç kez pulmoner komplikasyon gözlemlendi.

4.1. Pulmoner komplikasyon geliştiği anda hastaların akut lösemiye ait özellikleri

Tüm pulmoner komplikasyonlar değerlendirildiğinde bunların 70'inin (%88.6) ALL, dokuzunun (%11.4) AML hastalarında gelişmiş olduğu bulundu. ALL alt tipleri içerisinde en sık ALL L1 karşımıza çıkmaktaydı. Pulmoner komplikasyonların geliştiği lösemilerin alt tipleri Tablo 8'de verilmiştir.

Pulmoner komplikasyon gelişen hastaların 12'sinde sitogenetik veya moleküler genetik bir anomali saptanmıştı. Bu anomaliler içerisinde t(8,21), t(9,22), trizomi 8 ikişer hastada gözlenmekteydi.

Tablo 8. Pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda lösemi alt tipleri

Lösemi alt tipi	Pulmoner komplikasyon
	n (%)
ALL- L1	55 (69.5)
ALL- L2	9 (11.4)
ALL- L3	4 (5.1)
AML- M2	1 (1.3)
AML- M3	1 (1.3)
AML- M4	4 (5.1)
AML -M4 eozinofili ile birlikte	1 (1.3)
AML- M5	2 (2.5)
Alt tipi tanımlanamamış ALL	2 (2.5)
Toplam	79 (100)

Yetmişdokuz pulmoner komplikasyonun 47'si (%59.5) ALL BFM 95 tedavi protokolünü alan hastalarda gelişmişti. Hastalara uygulanan tedavi protokolleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastalara uygulanan tedavi protokolleri

Tedavi protokolü	Pulmoner komplikasyon
	n (%)
ALL BFM 95	47 (59.5)
ALL BFM 90	11 (13.9)
AML BFM 98	4 (5.1)
AML BFM 93	4 (5.1)
ALL REZ 93	3 (3.8)
NHL BFM 90	1 (1.3)
CCG	7 (8.9)
St. JUDE ALL	1 (1.3)
HACETTEPE AML 95	1 (1.3)
Toplam	79 (100)

Tüm pulmoner komplikasyonların yedisi (%8.9) kemoterapi ile lösemileri ilk bir ay içinde remisyona girmeyen hastalarda oluşmuş iken 72'si (%91.1) ilk bir ay içinde remisyona giren hastalarda ortaya çıkmıştı. Tedavi ile ilk bir ay içerisinde remisyona giren 72 hastanın 39'u kemoterapinin 15. gününde remisyona girdiği saptanan hastalardı.

Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada löseminin remisyon durumu Tablo 10'da verilmiştir. Komplikasyonların 40'ında hastalar orta, 39'unda yüksek risk grubunda kabul edilerek kemoterapileri planlanmıştır.

Tablo 10. Pulmoner komplikasyon ortaya çıktığı sırada löseminin durumu

Löseminin durumu	Pulmoner komplikasyon
	n (%)
Remisyonda	62 (78.5)
Remisyona hiç girmemiş	10 (12.7)
Relaps göstermiş	7 (8.8)
Toplam	79 (100)

Pulmoner komplikasyon gelişen hastalar içerisinde yalnızca bir hastada kök hücre nakli uygulanma öyküsü vardı.

Pulmoner komplikasyonların ortaya çıktıkları tedavi aşamaları Tablo 11'de gösterilmiştir. Kemoterapötik ilaçların en yoğun olarak verildiği indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarındaki hastalar birlikte değerlendirildiğinde 43 hasta ile %54.4'lük bir dilimi oluşturdukları bulundu. Tedavi sonrası dönemde pulmoner komplikasyon gelişen dokuz hasta incelendiğinde bunların beşinde tedavi bitiminden sonra ilk bir yıl içerisinde, dördünde ise bir yıldan daha fazla zaman geçtikten sonra pulmoner bir komplikasyonun ortaya çıktığı gözlemlendi.

Lösemi tedavisi sırasında pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda bu komplikasyonun ortaya çıkmasından önce son aldıkları kemoterapinin üzerinden geçen süre bir ile 15 gün arasında idi ve ortalama süre 5.1 ± 3.5 gün olarak bulundu. Hastaların son 15 gün içinde aldıkları kemoterapi rejimlerinin steroid, siklofosfamid ve metotreksat içerme durumu Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Pulmoner komplikasyonların ortaya çıktığı tedavi aşamaları

Tedavi Aşaması	Pulmoner komplikasyon
	n (%)
Tedavi başlamadan önce	6 (7.6)
İndüksiyon	9 (11.4)
Konsolidasyon	34 (43)
İdame	21 (26.6)
Tedavi bitiminden sonra	9 (11.4)
Toplam	79 (100)

Tablo 12. Hastaların son 15 gün içerisinde aldığı kemoterapi rejimlerinin steroid, siklofosfamid ve metotreksat içerme oranları

Kemoterapi içeriği	Pulmoner komplikasyon
	n (%)
Steroid	26 (32.9)
Metotreksat	21 (26.6)
Steroid ve Metotreksat	7 (8.9)
Siklofosfamid	2 (2.5)
Toplam	56 (70.9)

4.2. Pulmoner komplikasyonlar ile ilgili özellikler

Hastalarda gelişen 79 pulmoner komplikasyonun 73'ü (%92.4) enfeksiyon kökenli iken altısı (%6.3) enfeksiyon kökenli değildi. Enfeksiyon kökenli olanlar içerisinde 60 (%75.8) komplikasyon ile en sık bronkopnömoniler gözlendi. Bunların %83.3'ü lösemi tedavisi sırasında ve %25'i nötropenik dönemde ortaya çıkmıştı. Bu 60 bronkopnömoni atağının altısına bronşiyal hiperreaktivite bulguları eşlik ediyordu. Bronkopnömoni tanısı alan hastalardan yalnızca birisi septik şok ile kaybedilmişti. Lober pnömoniler dört komplikasyon olarak karşımıza çıkarken bunların ikisinde plevral effüzyon da mevcuttu. Bir hastada ise infiltrasyon görülmesizin plevral effüzyon saptanmıştı ve bu effüzyon enfeksiyon kökenli olarak değerlendirilmişti. Plevral sıvı boşaltılması bir hastada gerekmişti ve bu sıvının

mikrobiyolojik incelemesinde etken gösterilememiştir. Dört hastada invaziv fungal pulmoner enfeksiyon, bir hastada sepsis sırasında kapiller kaçış sendromuna bağlı pulmoner ödem, üç hastada ARDS tablosu ortaya çıkmıştır. Enfeksiyon kökenli olmayan komplikasyonlardan bir hastada santral venöz kateter takılması sonrası pnömotoraks, iki hastada akciğer lökostazı, bir hastada GVHD akciğer tutulumu, bir hastada lenfomatoid granulomatozis ve bir hastada izole bronşiyal hiperreaktivite saptanmıştır. Hastalarda görülen pulmoner komplikasyonlar Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Hastalarda görülen pulmoner komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyonun adı	n (%)
Bronkopnömoni	54 (68.2)
Bronkopnömoni ve bronşiyal hiperreaktivite	6 (7.6)
Lober pnömoni	2 (2.5)
Lober pnömoni ve plevral effüzyon	2 (2.5)
İnvaziv fungal pulmoner enfeksiyon	4 (5.1)
Lenfomatoid granulomatozis	1 (1.3)
GVHD	1 (1.3)
ARDS	3 (3.8)
Akciğer lökostazı	2 (2.5)
Kapiller kaçış sendromuna bağlı pulmoner ödem	1 (1.3)
Plevral effüzyon	1 (1.3)
Pnömotoraks	1 (1.3)
Bronşiyal hiperreaktivite	1 (1.3)
Toplam	79 (100)

Enfeksiyon kökenli 73 pulmoner komplikasyonun 45’i hastane kaynaklı enfeksiyon idi ve bu 73 hastadan 41’i TMP-SMX ve flukonazol içeren antibiyotik ve antifungal profilaksi altında pulmoner enfeksiyon geliştirmişti. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada 10 hasta G-CSF kullanıyorken, 37 hastaya tedavi süreci içerisinde nötropenik dönemlerde G-CSF başlanmıştı. Ek başka bir organ veya sistem tutulumu 12 (%15.2) hastada izlendi. Hastalarda multiorgan yetmezliği nötropenik sepsise bağlı olarak gelişmişti ve iki hastada mortalite ile sonuçlanmıştı. Gastrointestinal sistem kanaması görülen hastalardan birisinde kanama

diyatezi mevcut iken diğer hastada yoktu. Hastalarda görülen ek organ veya sistem tutulumları Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 14. Hastalarda görülen ek organ veya sistem tutulumları

Ek organ veya sistem tutulumunun türü	Pulmoner komplikasyon n (%)
Karaciğer fonksiyon testlerinde normalin üç katından fazla yükseklik	3 (3.8)
Multiorgan yetmezliği	3 (3.8)
Gastrointestinal sistem kanaması	2 (2.5)
Ensefalopati	1 (1.3)
Ağır mukozit	1 (1.3)
Hepatosplenomegali	1 (1.3)
Dalak absesi	1 (1.3)
Toplam	12 (15.2)

4.3. Öykü ve fizik inceleme bulgularına ait özellikler

Akut lösemili hastalarda pulmoner komplikasyonlar sırasında en sık görülen semptom %86’lık oran ile öksürüktü. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalarda bulunan semptomlar Tablo 15’de gösterilmiştir.

Pulmoner komplikasyonların 48’inde (%60.8) ateş yüksekliği bulunurken, 31’inde (%39.2) ateş yüksekliği yoktu. Fizik incelemede yedi hastada solunum sistemine ait herhangi bir bulgu yoktu. Bu yedi hastanın üçünde ateş yüksekliği, tümünde solunum sistemine ait semptomlar, dördünde lokalize/yama tarzında infiltrasyon, üçünde diffüz/interstisyel infiltrasyon mevcuttu ve hiçbiri nötropenik değildi. Bu grupta pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hasta yoktu ve bir hastaya invaziv fungal akciğer enfeksiyonu nedeniyle sağ alt lobektomi uygulanmıştı. Fizik incelemede en sık saptanan bulgu, 69 komplikasyonda akciğer oskültasyonunda duyulan ral idi. Hastalarda saptanan fizik inceleme bulguları Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 15. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada hastalarda bulunan semptomlar

Semptom	Pulmoner komplikasyon n (%)
Öksürük	32 (40.5)
Öksürük ve balgam çıkarma	22 (27.8)
Öksürük ve dispne	7 (8.9)
Öksürük ve hırıltılı solunum	4 (5.1)
Öksürük ve göğüs ağrısı	2 (2.5)
Öksürük ve hemoptizi	1 (1.3)
Dispne	6 (7.6)
Göğüs ağrısı	1 (1.3)
Semptom yok	4 (5.1)
Toplam	79 (100)

Tablo 16. Hastalarda saptanan solunum sistemine ait fizik inceleme bulguları

Solunum sistemine ait fizik inceleme bulgusu	Pulmoner komplikasyon n (%)
Ral	57 (72.2)
Ral ve ronküs	8 (10.1)
Ral ve solunum seslerinde azalma	4 (5.1)
Solunum seslerinde azalma	2 (2.5)
Ronküs	1 (1.3)
Normal	7 (8.8)
Toplam	79 (100)

Akciğer dinleme bulguları pulmoner komplikasyonların 41'inde lokalize, 31'inde yaygın olarak saptandı. Pulmoner komplikasyonların 13'ünde hastalarda taşipne görülürken, üçünde santral siyanoz bulundu. Dokuz komplikasyonda ise hastalarda taşikardi, hipotansiyon ve kapiller dolum zamanında uzama bulgularından en az ikisi mevcuttu.

4.4. Laboratuvar bulgularına ait özellikler

Pulmoner komplikasyon gelişen akut lösemili hastaların ortalama hemoglobin düzeyleri 10.4 ± 2.2 gr/dl, ortalama trombosit sayıları $170784 \pm 124173/\text{mm}^3$, ortalama lökosit sayıları $7613 \pm 19467/\text{mm}^3$, ortalama MNS $2611 \pm 3285/\text{mm}^3$, ortalama MMS $325 \pm 476/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Nötropeni 25 (%31.6), anlamlı derecede anemi 19 (%24.1) ve anlamlı derecede trombositopeni 10 (%12.7) komplikasyonda bulundu. Beş komplikasyonda hastalarda DİK bulguları gözlemlendi. Komplikasyonların 39'unda mikrobiyolojik inceleme yapılırken, 14'ünde enfeksiyon etkeni üretilebildi. Bunların dokuzu bakteriyel, beşi fungal etkenlerdi. En sık üretilen etken olarak Klebsiella pneumoniae bulundu. Üretilen bakterilerin tümü gram negatifti. Etkenlerin üretildiği materyaller Tablo 17'de, üreyen mikroorganizmalar Tablo 18'de belirtilmiştir.

Tablo 17. Enfeksiyöz pulmoner komplikasyonlarda etkenlerin üretildiği materyaller

Materyal	n (%)
Kan	5 (35.8)
Santral venöz kateter	2 (14.2)
Balgam	5 (35.8)
Nazal sürüntü	1 (7.1)
Abse materyali	1 (7.1)
Toplam	14 (100)

4.5. Radyolojik bulgulara ait özellikler

Hastaların akciğer grafisi bulguları Tablo 19'da gösterilmiştir. Grafi bulguları normal olan 11 hastanın yalnızca üçü nötropenikti. Normal grafi bulguları olan hastaların hiçbirisinde solunum sıkıntısı, tanı veya tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi, pulmoner komplikasyona bağlı sekel veya mortalite ortaya çıkmamıştı.

Tablo 18. Üretilen mikroorganizmalar

Mikroorganizma	Etkenin üretilmesi
	n (%)
Klebsiella pneumoniae	5 (35.8)
Escherichia coli	2 (14.2)
Pseudomonas aeruginosa	1 (7.1)
İdentifiye edilemeyen gram (-) bakteri	1 (7.1)
Kandida türleri	2 (14.2)
Aspergillus flavus	3 (21.6)
Toplam	14 (100)

Tablo 19. Hastaların akciğer grafisi bulguları

Akciğer grafisi bulguları	Pulmoner komplikasyon
	n (%)
Lokalize/yama tarzında infiltrasyon	39 (49.3)
Lokalize/yama tarzında infiltrasyon ve plevral effüzyon	2 (2.6)
Plevral effüzyon	1 (1.3)
Diffüz/interstisyel infiltrasyon	25 (31.6)
Pnömotoraks	1 (1.3)
Normal	11 (13.9)
Toplam	79 (100)

Pulmoner komplikasyonların yedisinde toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapıldığı gözlemlendi. Toraks BT incelemesi beş hastada geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisine yeterli klinik yanıtın alınamaması, bir hastada hemoptizi gelişmesi, bir hastada ise retrokardiyak kuşku görünümünün incelenmesi amacıyla yapılmıştı. Toraks BT’de en sık görülen bulgu dört hastada saptanan nodüler lezyon ve kavite olarak bulunmuştu ve bu hastaların üçünde mikrobiyolojik olarak fungal pnömoni kanıtlanmıştı, nodüler lezyonları olan bir hastada açık biyopsi ile lenfomatoid granulomatoz tanısı konulmuştu. Retrokardiyak kuşku görünümü aydınlatmak için yapılan toraks BT ile fibrotik alan gösterilmişti. Water’s

grafisinin 10 hastada çekildiği gözlemlendi ve bunların dokuzunda sinüzit bulguları saptandı. Hastaların toraks BT bulguları Tablo 20’de verilmiştir.

Tablo 20. Hastaların toraks BT bulguları

Toraks BT bulguları	Pulmoner komplikasyon n (%)
Nodüler lezyon ve kavite	4 (55)
Plevral kalınlaşma	1 (15)
Pulmoner fibrozis	1 (15)
Normal	1 (15)
Toplam	7 (100)

4.6. Tedavi, pulmoner komplikasyonun seyri ve prognoza ait özellikler

Pulmoner komplikasyonların 28’inde hastalara tekli veya ikili oral antibiyotik, 45’inde kombine parenteral antibiyotik, üçünde tekli parenteral antibiyotik tedavisi başlandığı saptandı. Enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyon gelişen altı hastadan üçüne antibiyotik başlanmaz iken lenfomatoid granulomatozlu hastaya kesin tanı konulana dek ve akciğer lökostatlı iki olguya pulmoner enfeksiyon düşünülmediği halde antibiyotik tedavisi verildiği gözlemlendi. Kombine antibiyotik rejimlerinde en sık kullanılan kombinasyon, 45 atağın 31’inde (%68) kullanılan karbapenem ve aminoglikozit kombinasyonu idi. Tedavinin başlangıcında antifungal ilaçlar yalnızca altı pulmoner komplikasyonda kullanılmıştı.

Pulmoner komplikasyonların 21’inde (%26.5) hastalarda antimikrobiyal tedavide modifikasyon yapıldığı gözlemlendi. Bu komplikasyonların dokuzunda antibiyotiklerin, sekizinde antifungallerin, dördünde antibiyotik ve antifungallerin beraber tedaviye eklendiği gözlemlendi. En sık eklenen antibiyotikler olarak yedi hastada TMP-SMX ve makrolid kombinasyonu, dört hastada glikopeptidler bulundu. Antifungal olarak 11 hastada amfoterisin B, bir hastada ise caspofungin eklendiği gözlemlendi. İnhalen beta-2 agonist dokuz pulmoner komplikasyonda başlanmıştı ve bunların beşinde tedaviye inhale steroid eklenmişti.

Pulmoner komplikasyonların 14'ünde (%17.7) hastalar hipoksemi bulguları nedeniyle oksijen tedavisi almıştı ve sekizinde (%10.1) hastalar mekanik ventilasyon gereksinimi göstermişti. Mekanik ventilasyon gereken hastalardan yalnızca birisi iyileşebilmişti ve oksijen tedavisi gereken hastaların yedisi (%50) pulmoner komplikasyon sırasında ölmüştü. Tanı veya tedaviye yönelik invaziv girişimler beş hastada uygulanmıştı. Uygulanan invaziv girişimlerin türü ve yapılma nedenleri Tablo 21'de verilmiştir.

Tablo 21. Uygulanan invaziv girişimlerin türü ve yapılma nedenleri

İnvaziv girişimin türü	Yapılma nedeni	n
Bronkoskopi ve açık akciğer biyopsisi	Tedaviye yanıtız infiltrasyonun tanısına yönelik	1
Sağ akciğer alt lobektomi	İnvaziv fungal pnömoni tedavisi	1
Sol akciğer alt lobektomi	Akciğer absesi tedavisi	1
Plevrasentez	Plörezi tanı ve tedavisi	1
Toraks tüpü takılması	Pnömotoraks tedavisi	1

İzlemde ateş yüksekliği olan 48 hastanın altısında ateş yüksekliğinin kontrol altına alınamadığı gözlemlendi ve bu hastaların hepsi pulmoner komplikasyon nedeniyle kaybedilmişti. Ateş yüksekliğinin kontrol altına alınma süresi bir ile 42 gün arasında değişiyordu ve ortalama olarak 5.47 ± 6.65 gün olarak hesaplandı. Hastalık klinik olarak kontrol altına alındığında ortalama lökosit sayısı $5440 \pm 4145/\text{mm}^3$, ortalama MNS $2380 \pm 1588/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Nötropeni düzelme süresi en az bir, en fazla 20, ortalama 3.6 ± 4.3 gün olarak saptandı.

Pulmoner komplikasyonların tedavi süreleri iki ile 105 gün arasında değişim gösteriyordu ve ortalama olarak 15.6 ± 15.3 gün olarak bulundu.

Pulmoner komplikasyonların 67'sinde akut lösemi tedavisine en az üç, en fazla 66, ortalama olarak 14.6 ± 11.9 gün olmak üzere ara verildiği gözlemlendi. Tedavisi 105 gün süren ve tedaviye 66 gün ara verilen hastaların her ikisinde de invaziv fungal pulmoner enfeksiyon mevcuttu. Sekiz pulmoner komplikasyon lösemi tedavisinin tamamlanıp kesilmesinden sonra gelişmişti. Dört komplikasyonda ise lösemi tedavisine ara verilmesi gerekmemişti. Bu hastalardan birisinde tedavinin indüksiyon aşamasında santral venöz kateter takılması sırasında pnömotoraks gelişmişti. Kalan üç komplikasyonda ise hastalar bronkopnömoni

tanısı almıştı ve bunlardan birisinde bronşiyal hiperreaktivite bulguları eşlik ediyordu. Lösemi tedavisine ara verilmesi gerekmeyen hastaların hepsinde lösemi remisyondaydı ve tedavi idame aşamasındaydı. Hiçbir hastada ateş yüksekliği, taşipne, solunum sıkıntısı, ek başka bir sistem tutulumu, DİK bulguları, nütropeni, trombositopeni, anemi, mikrobiyolojik olarak gösterilmiş enfeksiyon etkeni yoktu. İki hastaya oral antibiyotikler, bir hastaya ise parenteral penisilin G tedavisi başlanmıştı. Hiçbir hastada tedavide değişiklik, tanı ya da tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi olmamıştı. Ortalama tedavi süresi 8 ± 1.7 gün olarak bulundu. Bu hastaların hepsinde bronkopnömoninin sekelsiz olarak iyileştiği görüldü.

Pulmoner komplikasyon gelişen 66 hastanın 41'i halen remisyonunda izlenmeye devam edilmekte iken 25 (%37.8) hastanın kaybedildiği gözlemlendi. Ölen hastaların yedisinde ölüm nedeni gelişen pulmoner komplikasyonlara bağlıydı. Hastalarda gelişen pulmoner komplikasyonlara bağlı mortalite oranı %8.9, akciğerde kronik fibrotik değişiklikler şeklinde sekel oranı ise %6.3 olarak bulundu. Hastaların prognozuna ait özellikler Tablo 22'de verilmiştir.

Tablo 22. Hastaların pulmoner komplikasyon sonrası prognozuna ait özellikler

Prognoz	Hasta sayısı
	n (%)
Pulmoner komplikasyona bağlı mortalite	7 (8.9)
Pulmoner komplikasyon sonra akciğerde sekel ile iyileşme	5 (6.3)
Pulmoner komplikasyon sonrası sekelsiz tam iyileşme	67 (84.8)
Toplam	79 (100)

4.7. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların değerlendirilmesi

Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastaların yaşları ortalama 9.9 ± 5.2 olmak üzere dört ile 16 yaş arasında değişiyordu ve yedi hastanın altısı erkekti. Hastaların hepsinin tanısının ALL olduğu görüldü ve alt tip olarak dört hastada ALL-L1, iki hastada ALL-L2, bir hastada ALL-L3 mevcuttu. Ölen hastaların dördünde lösemi pulmoner komplikasyon geliştiği sırada remisyonunda iken üçünde remisyonunda değildi. Lösemi risk grupları değerlendirildiğinde dört hasta yüksek, üç hasta orta risk grubunda olarak kabul edilmişti.

Pulmoner komplikasyona bağlı ölüm en sık olarak dört hasta ile konsolidasyon aşamasında görülmüştü. Hastalardan birisi henüz lösemi tedavisine başlanmadan, birisi indüksiyon aşamasında, birisi ise idame aşamasında ölmüştü. Hastaların altısı enfeksiyon kökenli pulmoner komplikasyonlar nedeniyle ölmüştü. Bu hastaların tanılarının dağılımı; iki hastada ARDS, bir hastada kapiller kaçış sendromu ve pnömoni, bir hastada lobar pnömoni, bir hastada bronkopnömoni, bir hastada invaziv fungal akciğer enfeksiyonu şeklinde bulundu. Enfeksiyon bulgusu olmayan hastanın tanısı ise akciğer lökostazı idi.

Ölen hastaların altısında ateş yüksekliği, hepsinde dispne, taşipne, şok bulguları, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi ve akciğer oskültasyonunda ral bulunduğu görüldü. Akciğer dinleme bulguları üç hastada lokalize, dört hastada yaygın idi. Dört hastada ek bir başka sistem tutulumu vardı ve bu karşımıza iki hastada multiorgan yetmezliği, bir hastada gastrointestinal sistem kanaması, bir hastada karaciğer fonksiyon testi bozukluğu şeklinde çıkıyordu. Hastaların yalnızca birisinde enfeksiyon kökeni toplum idi. Bu hasta idame tedavisi alırken pulmoner komplikasyon geliştiren ve bu sırada lösemnin relaps yaptığı saptanan hastaydı.

Yapılan görüntüleme yöntemleri incelendiğinde akciğer grafisinde beş hastada diffüz/interstisyel, iki hastada lokalize/yama tarzında infiltrasyon saptanmıştı. Hiçbir hastaya akciğer bilgisayarlı tomografi veya Water's grafisi çekilmemişti.

Laboratuvar bulguları olarak tüm hastalarda nötropeni, beş hastada anlamlı derecede anemi, dört hastada anlamlı derecede trombositopeni saptanmıştı. Ortalama olarak hemoglobin düzeyi 8.5 ± 1.4 gr/dl, MNS $64 \pm 131/mm^3$, trombosit sayısı $42571 \pm 49094/mm^3$ olarak bulunmuştu. Hiçbir hastada başvurudan ölüme kadar geçen süre içerisinde nötropeni düzelmemişti.

Enfeksiyonun mikrobiyolojik olarak kanıtlanabildiği beş hastanın dördünde bakteriyel etkenler, birisinde fungal etken gösterilebilmişti. Lökostazlı hastada enfeksiyon ekarte edilinceye dek olmak üzere tüm hastalara kombine geniş spektrumlu parenteral antibiyotik tedavileri başlanmıştı ve beş hastada antimikrobiyal tedaviye ekleme yapıldığı görüldü. Antifungal olarak amfoterisin B bir hastanın başlangıç tedavisinde vardı ve üç hastaya hastalığın seyri sırasında eklendi. Ateş yüksekliği olan altı hastada da ateş kontrol altına alınamadan hastalar kaybedilmişti. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastalara ait bazı özellikler Tablo 23'de gösterilmiştir.

Tablo 23. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hastalara ait bazı özellikler

Özellik	Hasta sayısı n (%)
Lösemi tipi	
<i>ALL</i>	7 (100)
<i>AML</i>	0 (0)
Lösemnin remisyon durumu	
<i>Remisyonda</i>	4 (57.1)
<i>Remisyonda değil</i>	3 (42.9)
Tedavi aşaması	
<i>İndüksiyon, konsolidasyon</i>	5 (71.4)
<i>İdame</i>	1 (14.3)
<i>Tanı anında</i>	1 (14.3)
Pulmoner komplikasyonun türü	
<i>Enfeksiyon kökenli</i>	6 (85.7)
<i>Enfeksiyon kökenli değil</i>	1 (14.3)
Ateş varlığı	6 (85.7)
Şok bulguları varlığı	7 (100)
Taşıpne varlığı	7 (100)
Oksijen gereksinimi	7 (100)
Mekanik ventilasyon gereksinimi	7 (100)
Ek sistem tutulumu	4 (57.1)
DİK bulguları	4 (57.1)
Nötropeni	7 (100)
Etkenin mikrobiyolojik olarak gösterilebilmesi	5 (71.4)
İnfiltrasyonun özelliği	
<i>Lokalize/yama</i>	2 (28.6)
<i>Diffüz/interstisyel</i>	5 (71.4)
Antimikrobiyal tedavide değişiklik	5 (71.4)

4.8. Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özellikler Tablo 24'te verilmiştir. Löseminin remisyonda olup olmamasının mortalite üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p=0.15$). Yine tedavi aşamasının, ateş varlığının, gösterilmiş bakteriyel veya fungal etken bulunmasının, son 15 gün içinde steroid içeren kemoterapi almasının mortalite üzerine anlamlı etkisi gözlenmedi ($p>0.05$). Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada taşipne, şok bulguları, oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon gereksinimi, ek bir başka sistem tutulumu, DİK bulguları varlığının ölen hastalarda anlamlı olarak fazla gözlendiği saptandı ($p<0.05$). Mortalite oranı diffüz/interstisyel infiltrasyon gösteren hastalarda daha fazla görülmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.06$). Pulmoner komplikasyon nedeni ile ölen hastalarda nötropeni, anlamlı derecede trombositopeni ve anemi iyileşen hastalara oranla daha fazla görülmekteydi ($p=0.00$). Ortalama MNS, MMS, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi ölen hastalarda anlamlı olarak daha azdı. Ölen hastaların %71'inde, iyileşen hastalara göre anlamlı derecede fazla olarak antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılması gereksinimi doğmuştu ($p=0.00$).

4.9. Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon gelişen hastaların özellikleri

Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon gelişen hastalara ait bazı özellikler Tablo 25'te verilmiştir. Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon geliştiren 25 hastanın ortalama yaşı 8.4 ± 5.8 olup yaşları bir ile 17 yaş arasında değişiyordu. Hastaların 10'u kız 15'i erkekti. Lösemiye ait risk grupları açısından 16'sı yüksek, dokuzu orta risk grubunda olarak kabul edilmişti. Hastaların tanıları 15 hastada (%60) bronkopnömoni, bir hastada lobar pnömoni, üç hastada invaziv fungal akciğer enfeksiyonu, üç hastada ARDS, bir hastada kapiller kaçış sendromu ve pnömoni, iki hastada akciğer lökostatı olarak bulundu.

Yirmüç hastada (%92) ateş yüksekliği, 17 hastada (%68) öksürük, 11 hastada (%44) dispne, tüm hastalarda akciğer oskültasyonunda ral ve iki hastada (%8) solunum seslerinde azalma mevcuttu. Ek sistem tutulumu olan 12 hastanın 10'u nötropenikti.

Tablo 24. Pulmoner komplikasyon sonrası iyileşen ve ölen hastalara ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	İyileşen hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	p değeri
	n (%)	n (%)	
Lösemnin remisyon durumu			0.15
<i>Remisyonunda</i>	58 (80.6)	4 (57.1)	
<i>Remisyonunda değil</i>	14 (19.4)	3 (42.4)	
Tedavi aşaması			0.36
<i>İndüksiyon, konsolidasyon</i>	38 (52.8)	5 (71.4)	
<i>İdame</i>	20 (27.7)	1 (14.2)	
Ateş varlığı	42 (58.3)	6 (85.7)	0.15
Taşıpne varlığı	6 (8.3)	7 (100)	0.00
Şok bulguları varlığı	2 (2.8)	7 (100)	0.00
Oksijen gereksinimi	7 (9.7)	7 (100)	0.00
Mekanik ventilasyon gereksinimi	1 (1.4)	7 (100)	0.00
Ek sistem tutulumu	8 (11.1)	4 (57.1)	0.01
DİK varlığı	1 (1.4)	4 (57.1)	0.00
İnfiltrasyonun özelliği			0.06
<i>Diffüz/intersitisyel</i>	20 (27.7)	5 (71.4)	
<i>Lokalize/yama</i>	39 (54.1)	2 (28.6)	
Nötropeni varlığı	18 (25)	7 (100)	0.00
Anemi varlığı	14 (19.4)	5 (71.4)	0.00
Trombositopeni varlığı	6 (8.3)	4 (57.1)	0.00
Antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi	16 (22.2)	5 (71.4)	0.00
Gösterilmiş fungal etken	4 (5.5)	1 (14.2)	0.26
Gösterilmiş bakteriyel etken	5 (6.9)	4 (57.1)	0.26
Son aldığı kemoterapide steroid varlığı	28 (38.9)	4 (57.1)	0.34
MNS ortalama \pm SD (/mm ³)	2858 \pm 3340	64 \pm 131	0.00
MMS ortalama \pm SD (/mm ³)	355 \pm 488	17 \pm 45	0.01
Trombosit sayısı ortalama \pm SD (/mm ³)	183250 \pm 122299	42571 \pm 49094	0.00
Hemoglobin düzeyi ortalama \pm SD (gr/dl)	10.6 \pm 2.2	8.5 \pm 1.4	0.00

Tablo 25. Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon gelişen hastalara ait bazı özellikler

Özellik	Pulmoner komplikasyon n (%)
Lösemi tipi	
<i>ALL</i>	19 (76)
<i>AML</i>	6 (24)
Lösemnin remisyon durumu	
<i>Remisyonda</i>	15 (60)
<i>Remisyonda değil</i>	10 (40)
Tedavi aşaması	
<i>İndüksiyon, konsolidasyon</i>	18 (72)
<i>İdame</i>	3 (12)
<i>Tanı anında</i>	4 (16)
Pulmoner komplikasyonun türü	
<i>Enfeksiyon kökenli</i>	23 (92)
<i>Enfeksiyon kökenli değil</i>	2 (8)
Ateş varlığı	23 (92)
Şok bulguları varlığı	9 (36)
Taşipne varlığı	12 (48)
Oksijen gereksinimi	12 (48)
Mekanik ventilasyon gereksinimi	8 (32)
Ek sistem tutulumu	10 (40)
DİK bulguları	5 (20)
Etkenin mikrobiyolojik olarak gösterilebilmesi	11 (44)
İnfiltrasyonun özelliği	
<i>Lokalize/yama</i>	14 (56)
<i>Diffüz/interstisyel</i>	8 (32)
Antimikrobiyal tedavide değişiklik	15 (60)
Sekel ile iyileşme	2 (8)
Ölüm	7 (28)

Radyolojik bulgular olarak lokalize/yama tarzında infiltrasyon 14 hastada (%56), diffüz/interstisyel infiltrasyon sekiz hastada (%32), normal radyolojik bulgular üç hastada (%12) görüldü. Akciğer BT incelemesi yapılan yedi hastanın dördü nötropenikti. Water's grafisi iki hastaya çekilmişti ve ikisinde de sinüzit bulguları saptanmıştı.

Laboratuvar bulguları olarak 12 hastada (%48) eşlik eden anlamlı derecede anemi, sekiz hastada (%32) anlamlı derecede trombositopeni, beş hastada (%20) DİK bulguları, 10 hastada ek başka bir sistem tutulumu saptandı. Ortalama mutlak nötrofil sayısı (MNS) $70 \pm 115/\text{mm}^3$, ortalama trombosit sayısı $66320 \pm 79931/\text{mm}^3$, ortalama hemoglobin düzeyi $8.9 \pm 1.2 \text{ gr/dl}$ olarak saptandı.

Mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkenleri kanıtlanan 14 hastanın 11'i nötropenik dönemdeydi. Tüm hastalara geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavileri başlanmıştı ve başlangıç tedavisi dört hastada antifungal içeriyordu. Hastaların 15'inde (%60) antimikrobiyal tedaviye eklemeye yapıldı. En fazla eklenen ilaç grubu 11 hasta (%44) ile antifungal ilaçlardı (10 hastada amfoterisin B, bir hastada caspofungin).

Hastaların yedisi pulmoner komplikasyon nedeniyle ölmüştü, iki hasta ise sekel ile iyileşmişti. Yalnızca bir hastada tanı ve tedaviye yönelik invaziv girişim olarak plevral sıvı boşaltılmıştı. Ortalama tedavi süresi 22.4 ± 23.2 gün, ortalama lösemi tedavisine verilen aranın süresi ise 19.4 ± 14.7 gün olarak bulundu.

4.10. Nötropenik olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada nötropenik olan 25 hasta ve olmayan 54 hastaya ait özelliklerin karşılaştırılması Tablo 26'da verilmiştir. Nötropenik olan ve olmayan hastaların büyük çoğunluğunda gelişen pulmoner komplikasyonlar pulmoner enfeksiyonlardı. Nötropenik hastalar tedavinin daha sıklıkla indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında karşımıza çıkıyordu. Nötropenik hastalarda ateş, taşipne, şok bulguları, ek başka bir sistem tutulumu, DİK bulguları, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, eşlik eden anemi ve trombositopeni, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon oranı, izlemde antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi ve pulmoner komplikasyon nedeniyle mortalite nötropenik olmayan hastalara oranla anlamlı olarak fazla saptandı ($p=0.00$).

Tablo 26. Nötropenik olan ve olmayan hastalara ait özelliklerin karşılaştırılması

Özellik	Nötropenik hasta	Nötropenik olmayan	p değeri
	n (%)	n (%)	
Enfeksiyon kökenli komplikasyon	23 (92)	50 (92.5)	0.62
Tedavi aşaması			0.02
<i>İndüksiyon ve konsolidasyon</i>	18 (72)	25 (46.2)	
<i>İdame</i>	3 (12)	18 (33.3)	
Ateş	23 (92)	25 (46.3)	0.00
Taşipne	12 (48)	1 (1.9)	0.00
Şok bulguları	9 (36)	0 (0)	0.00
Ek sistem tutulumu	10 (40)	2 (3.7)	0.00
DİK bulguları	5 (20)	0 (0)	0.00
Oksijen gereksinimi	12 (48)	2 (3.7)	0.00
Mekanik ventilasyon gereksinimi	8 (32)	0 (0)	0.00
İnfiltrasyonun özelliği			0.85
<i>Lokalize/yama</i>	14 (56)	27 (50)	
<i>Diffüz</i>	8 (32)	17 (31.4)	
Anemi	12 (48)	7 (13)	0.00
Trombositopeni	8 (32)	2 (3.7)	0.00
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	11 (44)	3 (5.6)	0.00
Kanıtlanmış fungal enfeksiyon	4 (12)	1 (1.9)	0.60
Başlangıç tedavisinde antifungal varlığı	4 (16)	2 (3.7)	0.05
Antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi	15 (60)	6 (11.1)	0.00
İnvaziv girişim gereksinimi	1 (4)	4 (7.4)	0.56
Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm	7 (28.7)	0 (0)	0.00
Ateşin kontrol altına alınma süresi ortalama ± SD (gün)	7.47 ± 9.38	4.12 ± 3.50	0.00
Tedavi süresi ortalama ± SD (gün)	22.22 ± 23.27	12.34 ± 7.85	0.00
Lösemi tedavisine verilen ara ortalama ± SD (gün)	19.48 ± 14.78	12.04 ± 9.27	0.01

Benzer şekilde ortalama ateşin kontrol altına alındığı sürenin, pulmoner enfeksiyonun tedavi süresinin, lösemi tedavisine verilen aranın nötropenik hastalarda anlamlı olarak fazla olduğu görüldü. Pulmoner infiltrasyonun lokalize veya diffüz olması, kanıtlanmış fungal enfeksiyon sayısı, tanıya ve tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi gruplar arasında farklılık göstermedi. Başlangıçtaki antimikrobiyal tedavide antifungallerin varlığı nötropenik hastalarda sınırdan anlamlılık derecesinde fazla idi (p=0.05).

4.11. İdame aşamasındaki hastaların değerlendirilmesi

İdame aşamasında pulmoner komplikasyon gelişen hastalara ait özellikler Tablo 27’de verilmiştir. Pulmoner komplikasyon geliştiği sırada toplam 21 hasta idame aşamasındaydı. Bu hastaların 12’si erkek, dokuzu kızdı. Lösemiye ait risk sınıflaması açısından 13 hasta orta, sekiz hasta yüksek risk grubundaydı. Onsekiz hastada (%85.7) tanı bronkopnömoni, iki hastada (%9.5) bronşiyal hiperreaktivitenin eşlik ettiği bronkopnömoni, bir hastada (%4.8) lobar pnömoni ve plevral effüzyon saptandı.

En sık görülen semptom 20 hasta (%95.2) ile öksürük olarak saptandı ve öksürüğe 10 hastada balgam çıkarma, üç hastada hırıltılı solunum yakınmaları eşlik ediyordu. Dispne yalnızca lösemnin relaps yaptığı hastada gözlenmişti. Yine taşipne, şok bulguları, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, trombositopeni, DİK bulguları, multiorgan yetmezliği ve pulmoner komplikasyona bağlı ölüm yalnızca bu hastada görülmüştü.

Hastaların ikisinde (%9.5) fizik inceleme bulguları, üçünde (%14.3) akciğer grafisi bulguları normal saptandı. Fizik inceleme bulgusu olan 19 hastada da ral duyulmuştu ve buna iki hastada ronküs eşlik ediyordu. Hastalardan yalnızca birisine BT çekilmişti ve fibrotik değişiklikler saptanmıştı. Water’s grafisi çekilen bir hastada sinüzit bulguları saptanmıştı.

Laboratuvar bulgularından ortalama MNS $3041 \pm 3539/\text{mm}^3$, ortalama trombosit sayısı $255285 \pm 129802/\text{mm}^3$, ortalama hemoglobin düzeyi 11 ± 1.5 gr/dl olarak bulundu.

İdame döneminde parenteral antibiyotik tedavisi başlanan dokuz hasta (%42.9) saptandı. Hastalardan yedisine geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavileri başlanırken, birer hastada penisilin G ve seftriakson tedavileri tek başına kullanılmıştı. Geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi başlanan hastalardan bir tanesi akciğer enfeksiyonu nedeniyle başvurduğu sırada lösemnin relaps yaptığı saptanan, ağır nötropeni, solunum sıkıntısı, sepsis ve şok tablosundaki hastaydı.

Tablo 27. İdame aşamasındaki hastalara ait bazı özellikler

Özellik	Hasta n (%)
Lösemi tipi	
<i>ALL</i>	20 (95.2)
<i>AML</i>	1 (4.8)
Lösemnin remisyon durumu	
<i>Remisyonda</i>	20 (95.2)
<i>Remisyonda değil</i>	1 (4.8)
Pulmoner komplikasyonun türü	
<i>Enfeksiyon kökenli</i>	21 (100)
<i>Enfeksiyon kökenli değil</i>	0 (0)
Ateş varlığı	8 (38.1)
Şok bulguları varlığı	1 (4.8)
Taşıpne varlığı	1 (4.8)
Oksijen gereksinimi	1 (4.8)
Mekanik ventilasyon gereksinimi	1 (4.8)
Ek sistem tutulumu	1 (4.8)
DİK bulguları	1 (4.8)
Nötropeni	3 (14.2)
Etkenin mikrobiyolojik olarak gösterilebilmesi	0 (0)
İnfiltrasyonun özelliği	
<i>Lokalize/yama</i>	11 (52.3)
<i>Diffüz/interstisyel</i>	7 (33.3)
Oral antibiyotik başlanan hastalar	12 (57.1)
Antimikrobiyal tedavide değişiklik	2 (9.5)
Sekel ile iyileşme	0 (0)
Ölüm	1 (4.8)

Diğer altı hastada geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi başlanma nedenleri iki hastada nötropeni bulunması, bir hastada MNS'nin nötropeni sınırında olması ve ilerleyen günlerde nötropeni beklentisi, iki hastada lösemi tedavisi sırasında daha önce de akciğer

enfeksiyonu geçirme öyküsü olması, bir hastada kısa zaman önce kullanılan oral antibiyotik tedavisi sonrası akciğer enfeksiyonu gelişme öyküsünün bulunması idi.

İki hastada antimikrobiyal tedaviye ekleme yapılma gereksinimi oluşmuştu. Bunlardan birincisi idame aşamasında pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen hasta idi ve tedaviye antifungal ilaç eklenmişti. İkinci hastada ise parenteral seftriakson tedavisine rağmen ateş yüksekliği ilk dört gün içinde kontrol edilememiştir ve bu nedenle tedaviye makrolid ile TMP-SMX eklenmişti. İdame aşamasındaki hastalarda ortalama tedavi süresi 11.66 ± 4.43 gün, lösemi tedavisine verilen ortalama aranın süresi 10.38 ± 6.35 gün olarak bulundu.

4.12. Tedavi aşamalarına göre hastaların karşılaştırılması

İndüksiyon ve konsolidasyon aşamasında gelişen 43 ve idame aşamasında gelişen 21 pulmoner komplikasyonun karşılaştırılması Tablo 28’de verilmiştir. Ateş, taşipne, oksijen gereksinimi, nötropeni, anemi, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, ateşin ortalama kontrol altına alınma süresi, ortalama tedavi süresi ve lösemi tedavisine verilen ara indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında anlamlı olarak fazla bulundu. Ortalama MNS, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi ile tedavide oral antibiyotiklerin kullanıldığı hastaların oranı ise idame aşamasındaki hastalarda anlamlı olarak yüksekti. Şok bulguları, mekanik ventilasyon gereksinimi, DİK, ek başka bir sistem tutulumu, invaziv girişim gereksinimi ve pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm yine indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı. İdame aşamasında ölen bir hasta bulunmaktaydı ve bu hastada pulmoner komplikasyon ile başvurduğu dönemde lösemnin relaps yaptığı görülmüştü. İndüksiyon ve konsolidasyon aşamasında olup oral antibiyotik başlanan hastaların hepsi genel durumu stabil, ateş yüksekliği ve nötropenileri olmayan hastalardı.

Tablo 28. Tedavi aşamalarına göre pulmoner komplikasyonların karşılaştırılması

Özellik	İndüksiyon/konsoli	İdame aşaması	p değeri
	dasyon aşaması		
	n (%)	n (%)	
Ateş	32 (74.0)	8 (38.1)	0.00
Taşıpne	9 (20.9)	1 (4.8)	0.09
Şok	7 (16.3)	1 (4.8)	0.19
Oksijen gereksinimi	10 (23.3)	1 (4.8)	0.06
Mekanik ventilasyon gereksinimi	6 (14)	1 (4.8)	0.26
Ek sistem tutulumu	8 (18.6)	2 (9.5)	0.34
DİK	4 (9.3)	1 (4.8)	0.52
İnfiltrasyonun türü			0.73
<i>Lokalize/yama</i>	25 (58.1)	11 (52.3)	
<i>Diffüz/interstisyel</i>	13 (30.2)	7 (33.3)	
Nötropeni	18 (41.9)	3 (14.3)	0.02
Anemi	15 (34.9)	2 (9.5)	0.03
Trombositopeni	8 (18.6)	1 (4.8)	0.13
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	13 (3.1)	0 (0)	0.00
Oral antibiyotik tedavisi başlanan hastalar	10 (23.8)	12 (57.1)	0.01
Antimikrobiyal tedavide değişiklik	18 (41.9)	2 (9.5)	0.01
İnvaziv girişim gereksinimi	4 (9.3)	0 (0)	0.14
Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm	5 (11.6)	1 (4.8)	0.37
Ateşin kontrol altına alınma süresi	6.51 ± 7.84	2.57 ± 1.27	0.00
ortalama ± SD (gün)			
Tedavi süresi	19.42 ± 19.70	11.66 ± 4.43	0.03
Ortalama ± SD (gün)			
Lösemi tedavisine verilen ara	17.55 ± 13.93	10.38 ± 6.35	0.07
Ortalama ± SD (gün)			
MNS	2110 ± 3205	3041 ± 3539	0.03
Ortalama ± SD (/mm ³)			
Trombosit sayısı	118930 ± 98895	255285 ± 129802	0.00
Ortalama ± SD (/mm ³)			
Hemoglobin düzeyi	9.8 ± 2.0	11.0 ± 1.5	0.01
Ortalama ± SD (g/dL)			

4.13. Profilaktik antibiyotik ve antifungal kullanan ve kullanmayan hastaların karşılaştırılması

Pulmoner komplikasyonların 41'inde hastalar profilaktik antibiyotik olarak TMP-SMX, antifungal olarak flukonazol kullanırken 38'inde profilaktik tedavi kullanılmamıştı. Profilaksi alan 10 hastada (%24.4), profilaksi almayan dört hastada (%10.5) mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlara rastlandı ve arada anlamlı fark yoktu ($p=0.20$). Profilaksi almayan dört hastada da bakteriyel etken gösterilirken, profilaksi alan 10 hastada beş bakteriyel ve beş fungal etken saptandı ve gösterilen enfeksiyon etkenleri iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.26$). Profilaksi alan grupta beş hasta (%12.2) pulmoner komplikasyon nedeniyle ölürken, almayan grupta ölen hasta sayısı iki (%5.3) olarak bulundu ($p=0.27$). Tanı veya tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi profilaksi alan hastalardan birisinde (%2.4), almayan hastaların dördünde (%10.5) ortaya çıktı ($p=0.14$). Pulmoner komplikasyonların ortalama tedavi süresi profilaksi alan grupta (19.41 ± 19.96 gün), almayan gruba göre (11.3 ± 4.36 gün) daha fazla bulundu ($p=0.02$). Lösemi tedavisine verilen ara ortalama olarak profilaksi alan grupta 16.80 ± 14.16 gün, almayan grupta 11.74 ± 7.96 gün saptandı ($p=0.31$). Sonuçta pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda antibiyotik ve antifungal profilaksinin mortalite, tanı veya tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi, tedavi süresi ve lösemi tedavisine verilen ara üzerinde olumlu etkisinin olmadığı görüldü.

4.14. Kanıtlanmış bakteriyel ve fungal akciğer enfeksiyonlarının karşılaştırılması

Mikrobiyolojik olarak 14 pulmoner enfeksiyon atağında etken gösterilebilmişti ve tüm bu enfeksiyon atakları hastane kökenli idi. Bu etkenlerin dokuzunu bakteriler (hepsi gram negatif), beşini funguslar oluşturuyordu ve 13'ü lösemi tedavisinin indüksiyon veya konsolidasyon aşamasında ortaya çıkmıştı. Fungal ve bakteriyel etkenlerin kanıtlandığı pulmoner enfeksiyonların karşılaştırılması Tablo 29'da verilmiştir. Ateş, taşipne, şok bulguları, ek başka bir sistem tutulumu, DİK varlığı, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, nötropeni ve pulmoner komplikasyona bağlı ölüm bakteriyel enfeksiyonlarda daha sık görülürken, aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Lokalize/yama tarzında infiltrasyon fungal enfeksiyonların %60'ında, bakteriyel enfeksiyonların %33.3'ünde görüldü ve infiltrasyon özellikleri fark göstermedi ($p=0.55$). Tanısal veya tedavi amaçlı

invaziv girişim gereksinimi hiçbir bakteriyel enfeksiyonda oluşmaz iken fungal enfeksiyonların birisinde pulmoner hemoraji nedeniyle sağ alt lobektomi yapıldığı saptandı. Görüntüleme yöntemleri ile gösterilebilen sekel değişiklikler bırakarak iyileşme, fungal enfeksiyonlarda %60 oranında görülürken bakteriyel enfeksiyon sonrası iyileşen hastaların hiçbirisinde sekel değişiklik görülmedi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.03). Tedavi süresi fungal enfeksiyonlarda anlamlı olarak daha fazlaydı. Hastalarda ortalama ateşin kontrol altına alınma süresi, lösemi tedavisine verilen ara fungal enfeksiyonlarda daha fazla olmakla beraber anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 29. Kanıtlanmış bakteriyel ve fungal akciğer enfeksiyonlarının karşılaştırılması

Özellik	Fungal etken	Bakteriyel etken	p değeri
	n (%)	n (%)	
Ateş	4 (80)	9 (100)	0.16
Taşıpne	2 (40)	5 (55.6)	0.57
Şok bulguları	2 (40)	5 (55.6)	0.57
Ek sistem tutulumu	1 (20)	6 (66.7)	0.09
DİK varlığı	1 (20)	3 (33.3)	0.59
Oksijen gereksinimi	2 (40)	5 (55.6)	0.57
Mekanik ventilasyon gereksinimi	2 (40)	4 (44.4)	0.87
İnfiltrasyonun türü			0.55
<i>Lokalize/yama</i>	3 (60)	3 (33.3)	
<i>Diffüz/interstisyel</i>	2 (40)	4 (44.4)	
Nötropeni	4 (80)	8 (88.9)	0.64
İnvaziv girişim gereksinimi	1 (20)	0 (0)	0.35
Ölüm	1 (20)	4 (44.4)	0.26
Sekel ile iyileşme	3 (60)	0 (0)	0.03
Ateşin kontrol altına alınma süresi ortalama ± SD (gün)	19.33 ± 19.85	3.80 ± 1.64	0.07
Tedavi süresi ortalama ± SD (gün)	60.20 ± 34.52	16.88 ± 12.28	0.04
Lösemi tedavisine verilen ara ortalama ± SD (gün)	42.40 ± 23.35	18.00 ± 12.33	0.07

Tablo 30. İzlemede antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması

Özellik	Değişiklik yapılan	Değişiklik yapılmayan	p değeri
	n (%)	n (%)	
Tedavi aşaması			0.00
<i>İdame</i>	2 (9.5)	19 (36.5)	
<i>İndüksiyon/konsolidasyon</i>	18 (85.7)	24 (46.1)	
Lösemnin remisyon durumu			0.00
<i>Remisyonunda</i>	13 (62)	46 (88.2)	
<i>Remisyonunda değil</i>	8 (38)	6 (11.5)	
Ateş	21 (100)	26 (50)	0.00
Taşipne	9 (42.8)	2 (3.8)	0.00
Şok bulgusu	7 (33.3)	1 (1.9)	0.00
Ek sistem tutulumu	7 (33.3)	4 (7.6)	0.00
DİK	5 (23.8)	0 (0)	0.00
Oksijen gereksinimi	10 (47.6)	2 (3.8)	0.00
Mekanik ventilasyon gereksinimi	6 (28.5)	1 (1.9)	0.00
İnfiltrasyonun özelliği			0.81
Lokalize/yama	13 (61.9)	26 (50)	
Diffüz/interstisyel	7 (33.3)	16 (30.7)	
Nötropeni	15 (71.4)	8 (15.3)	0.00
Anemi	8 (38)	9 (17.3)	0.01
Trombositopeni	6 (28.5)	3 (5.7)	0.01
Mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon	9 (42.8)	5 (9.6)	0.00
Başlangıç tedavisinde antifungal varlığı	5 (23.8)	1 (1.9)	0.00
İnvaziv girişim	3 (14.2)	1 (1.9)	0.09
Ölüm	5 (23.8)	1 (1.9)	0.00
Ateşin kontrol altına alınma süresi ortalama ± SD (gün)	9.37 ± 9.24	3.07 ± 2.39	0.01
Tedavi süresi ortalama ± SD (gün)	23.40 ± 22.51	12.50 ± 9.95	0.00
Lösemi tedavisine verilen ara ortalama ± SD (gün)	21.45 ± 13.65	11.62 ± 9.81	0.00

4.15. İzlemede antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılan ve yapılmayan hastaların karşılaştırılması

Akciğer enfeksiyonunun tedavisinin izleminde hastalığı kontrol altına alabilmek amacıyla antimikrobiyal tedavide modifikasyon yapılan 21 hasta ile yapılmayan 52 hastanın karşılaştırılması Tablo 30'da verilmiştir. Antimikrobiyal tedaviye yeni ilaç ekleme veya tedavide değişiklik yapma gereksinimi remisyonadaki ve idame aşamasındaki hastalarda anlamlı olarak daha az oluşmaktaydı. Değişiklik gereken hastalarda ateş, taşipne, şok bulguları, ek başka bir sistem tutulumu, DİK, oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon gereksinimi, nötropeni, anlamlı derecede anemi ve trombositopeni, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, başlangıç tedavisinde antifungal ilaçların bulunma oranı, ortalama tedavi süresi, ortalama lösemi tedavisine verilen ara, ortalama ateşin kontrol altına alınma süresi ve pulmoner komplikasyona bağlı ölüm değişiklik gerekmeyen hastalara göre anlamlı derecede fazla görülmekte idi. Akciğer grafilindeki infiltrasyonun özellikleri ve tanı veya tedavi amaçlı invaziv girişim yapılma oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadı.

5. TARTIŞMA

Akut lösemili çocukların tedavisi sırasında pulmoner komplikasyonlar sıklıkla ortaya çıkmakta ve yaşamı tehdit etmektedir. Bu komplikasyonlar içerisinde pnömoniler sık görülmekte olup insidansı %30'lara ulaşabilmektedir (8). Enfeksiyon kökenli olmayan komplikasyonlar daha az sıklıkta görülse de mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır (2). Lösemili çocuklarda bozulmuş inflamatuvar yanıt klinik ve radyolojik bulguları gizleyebilmektedir. Ayrıca genel durum bozukluğu, ağır nötropeni ve kanama diyatezi varlığında tanıya yönelik invaziv girişimler yapılamamaktadır. Bu nedenle tanıya ulaşmakta zorluklarla karşılaşılmaktadır (3). Hem antimikrobiyal hem de destek tedavilerdeki gelişmelere rağmen prognoz halen kötüdür. Pnömoni gelişen akut lösemili çocuklarda ve erişkinlerde mortalitenin %2 ile %65 arasında değiştiği bildirilmektedir (4). Mortalitenin azaltılması için pulmoner komplikasyonların daha iyi bilinmesi, korunmaya yönelik önlemlerin alınması, erken tanı ve tedavi gerekmektedir.

Bu çalışmada incelenen 120 akut lösemili çocuğun 66'sında (%55) tanı anında, tedavi sırasında veya tedavi sonrasında pulmoner komplikasyon geliştiği bulundu. Hastalar lösemi tiplerine göre ayrı ayrı incelendiğinde pulmoner komplikasyon gelişme oranı ALL'li çocuklarda %58, AML'li çocuklarda %42 olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda lösemili çocuk ve erişkinlerde pulmoner infiltrasyon gelişme oranı %30 olarak bildirilmektedir (2). Kök hücre nakli yapılan lösemili hastalarda pulmoner komplikasyonların gelişme oranı %80'lere ulaşmaktadır (3). Bizim çalışmamızda kök hücre nakli yapılan tek bir hasta vardı. İncelenen lösemili çocuklarda pulmoner komplikasyon gelişme oranı literatüre göre daha yüksek saptandı. Bu durum çalışmanın lösemi tedavisi başlamadan önce ve tamamlanıp kesildikten sonra gelişen pulmoner komplikasyonları da kapsamına bağlandı.

Bu çalışmada pulmoner komplikasyonların lösemi tedavisinde %43 ile en sık konsolidasyon aşamasında ortaya çıktığı saptandı. İdame aşamasında gelişen pulmoner komplikasyonlar %26.6 oranında, lösemi tedavisi başlamadan önce gelişenler %7.6 ve bittikten sonra gelişenler ise %11.4 oranında bulundu. Kemoterapötik ilaçların en yoğun olarak verildiği indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarındaki hastalar beraber değerlendirildiğinde %54.4'lük bir dilimi oluşturdukları görüldü. Çalışmada ayrıca indüksiyon veya konsolidasyon aşamasında pulmoner komplikasyon gelişen hastalarda ateş yüksekliği, nötropeni, anemi, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonların oranı ve

antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, ateşin kontrol altına alınma süresi, pulmoner komplikasyonun tedavi süresi idame aşamasındaki hastalara göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.05$). İdame aşamasındaki hastalarda ise tedavide oral antibiyotiklerin istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla kullanıldığı görüldü ($p<0.05$). İdame aşamasında kombine parenteral tedavi başlama endikasyonları klinik durumun ağırlığı, nötropeni, tekrarlayan pnömoni ve kısa süre önce oral antibiyotik alma öyküsü olarak belirlendi. Pulmoner komplikasyonların sıklığı ve özellikleri lösemi tedavisinin aşamalarına göre değişiklikler gösterir. Lösemi tedavisi başlamadan önce ve indüksiyon tedavisinin ilk zamanlarında temel sorun lösemnin henüz remisyona girmemiş olmasından kaynaklanmaktadır, bu nedenle pulmoner komplikasyonların sık görülmesi ve daha ağır seyretmesi beklenir (3). Bir çalışmada AML tanılı 278 erişkin hastanın 67'sinde (%24), tedavinin indüksiyon aşamasında pulmoner enfeksiyonların ortaya çıktığı, tedaviye yanıtın diğer aşamalara göre daha kötü olduğu bildirilmektedir (4). Tedavi aşamaları ilerledikçe, özellikle de konsolidasyon evresinde yoğun kemoterapi rejimlerinin yol açtığı ağır kemik iliği baskılanması, kümülatif pulmoner ve sistemik toksisite başta fırsatçı etkenlerle oluşan pulmoner enfeksiyonlar olmak üzere pulmoner komplikasyonların sıklığında ve mortalitede artışa yol açmaktadır (3). Bizim çalışmamızda da bu bilgilere uygun şekilde pulmoner komplikasyonların en sık konsolidasyon aşamasında ortaya çıktığı, tedavi başlamadan önce ve indüksiyon aşamasında pulmoner komplikasyon gelişen hastalar da eklenince %60'lık bir orana ulaşıldığı görüldü. İndüksiyon ve konsolidasyon aşamasındaki hastalarda ciddi kemik iliği baskılanmasının daha sık görüldüğü, bu aşamalarda gelişen pulmoner enfeksiyonların daha zor ve uzun sürede tedavi edilebildikleri saptandı. İdame aşamasında ortaya çıkan pulmoner enfeksiyonların ise çoğunlukla ateşsiz seyrettiği, oral antibiyotikler ile başarılı şekilde tedavi edilebildikleri görüldü. Bu veriler ışığında akut lösemili çocuklarda tedavinin indüksiyon ve konsolidasyon aşamasında pulmoner komplikasyonlar açısından daha dikkatli olunması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Çalışmada hastalarda görülen pulmoner komplikasyonların %92.4'ünün enfeksiyon kökenli olduğu, %75.8'ini bronkopnömonilerin oluşturduğu gözlemlendi. Altı hastada bronkopnömoniyeye bronşiyal hiperreaktivite bulgularının eşlik ettiği saptandı. Dört hastanın lobar pnömoni, dört hastanın ise invaziv fungal pulmoner enfeksiyon tanısı aldığı görüldü. ARDS, akciğer lökostazi, kapiller kaçış sendromuna bağlı pulmoner ödem, plevral effüzyon, pnömotoraks gibi komplikasyonların herbirisi yalnızca birkaç hastada saptandı. Literatürde de

lösemili hastalarda gelişen pulmoner komplikasyonların çoğunlukla enfeksiyon kökenli olduğu bildirilmektedir (5). Bir çalışmada yaşları iki ile 76 arasında değişen, çoğunu erişkinlerin oluşturduğu, AML ve ALL tanılı, pulmoner komplikasyon gelişen, 52'sine kök hücre nakli yapılan 89 hastadan 61'inde kesin tanıya ulaşıldığı, bunların %60'ının enfeksiyon kökenli olduğu bildirilmektedir (2). Aynı çalışmada enfeksiyon kökenli olmayan komplikasyonlar arasında en sık diffüz alveoler hasar veya hemoraji ile konjestif kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödemin görüldüğü ifade edilmektedir. Bir başka çalışmada ise akut lösemili ve kök hücre nakli yapılmayan, çoğu erişkin 51 hastada gelişen pulmoner komplikasyonların % 68'inin enfeksiyon kökenli olduğu, kök hücre nakli yapılan hastalar da eklendiğinde bronşiyolitis obliterans, GVHD ve CMV enfeksiyonlarında artış görüldüğü bildirilmektedir (88). Bizim çalışmamızda enfeksiyon kökenli komplikasyonlar literatürden daha fazla bulunur iken, GVHD, lenfomatoid granulomatoz, bronşiyolitis obliterans, pulmoner ödem gibi komplikasyonlar çok az sayıda hastada saptandı. Diffüz alveoler hasar veya pulmoner hemoraji gelişen hasta yoktu. Çalışmamızda GVHD ve bronşiyolitis obliteransın az görülmesi kök hücre nakline gereksinimin az olmasına bağlandı. Lenfomatoid granulomatoz primer olarak akciğer bulguları ile ortaya çıkan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Çok az sayıda ALL'li hastada gelişen bu komplikasyon ilk kez bizim hasta grubumuzda olan AML'li bir çocukta bildirilmiştir (84,85). Çalışmamızda bu tanının konduğu eosinofili ile giden AML-M4'lü hasta alfa interferon tedavisi ile tamamen düzelmiştir ve dokuz yıldır remisyonda izlenmektedir. Enfeksiyon kökenli komplikasyonların literatüre göre daha yüksek oranda bulunması diğer çalışmalarda genellikle enfeksiyon etkeni mikrobiyolojik olarak kanıtlanan hastalar pulmoner enfeksiyon olarak kabul edilmekte iken, bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak kanıtlanmasa bile solunum sistemine ait yakınma varlığı, ateş, akciğer oskültasyonunda ral duyulması, akciğer grafisinde infiltrasyon bulgularından en az ikisinin varlığı ve bunları açıklayabilecek başka bir nedenin bulunmaması durumunun pulmoner enfeksiyon olarak kabul edilmesine bağlandı. Enfeksiyon kökenli olmayan komplikasyonların dağılımındaki farklılık ise bu komplikasyonların çalışmamızda yalnızca dört hastada görülmesi, literatürdeki hastaların çoğunun beraberinde başka hastalıkları da olan erişkinler olması ve çoğu hastaya kök hücre nakli yapılmış olması ile açıklandı. Bu veriler doğrultusunda pulmoner komplikasyon gelişen akut lösemili bir çocukla karşılaşıldığında öncelikle pulmoner enfeksiyonların akla gelmesi, tanı yöntemleri ve tedavi planlanırken bu durumun göz önüne alınması gerektiği sonucuna varıldı.

Çalışmada pulmoner komplikasyon ile beraber ek başka bir organ veya sistem tutulumu 12 hastada (%15.2) izlendi. Bunlar arasında en sık görülenleri üçer hasta ile karaciğer fonksiyon testlerinde saptanan normalin üç katından fazla yükseklik ve multiorgan yetmezliği idi. Gastrointestinal sistem kanaması iki hastada görülürken, ensefalopati, dalak absesi, hepatosplenomegali ve ağır mukozit birer hastada saptandı. Akut lösemili çocuklarda pulmoner enfeksiyonlara ek bir başka organ veya sistem etkilenmeleri eşlik edebilmekte ve hastalığın ciddiyeti ile kötü prognozun göstergesi olabilmektedir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonların kolaylıkla sistemik olarak yayılabilmesi, kanama diyatezi, antikanser ve antimikrobiyal kemoterapinin organlar üzerine toksik etkileri bu duruma yol açan faktörlerden en önemlileridir (6). Hastalarımızda da en sık görülen ek organ veya sistem tutulumları kullanılan ilaçlara bağlı hepatotoksisite, sepsise bağlı multiorgan yetmezliği ve gastrointestinal sistem kanaması şeklinde sıralandı. Bir çalışmada pnömoni gelişen lösemili hastalarda kan üre azotu yüksekliğinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Çalışmamızda da ek başka bir organ veya sistem tutulumu ölen hastaların %57.1'inde, iyileşen hastaların ise %11.1'inde saptandı ve mortalite ile ilişkili bulundu.

Pulmoner komplikasyon ortaya çıktığı sırada hastaların %94.9'unda solunum sistemine ait semptomlardan en az birisi mevcuttu. En sık semptomun öksürük olduğu (%86) ve buna en sıklıkla balgam çıkarmanın eşlik ettiği görüldü. Öksürük yakınması olmayan hastalardan altısının dispne, birisinin göğüs ağrısı ile başvurduğu ve dört hastanın solunum sistemine ait herhangi bir semptomunun olmadığı saptandı. Hastaların fizik incelemesinde ateş yüksekliği %60.8 oranında saptandı. Solunum sistemine ait fizik inceleme bulguları yalnızca yedi pulmoner komplikasyon atağında normal olarak bulundu. Bu hastaların hiçbirisi nötropenik değildi ve hepsinde solunum sistemine ait en az bir semptom ve akciğer grafisinde infiltrasyon vardı. Hastalarda en sık saptanan fizik inceleme bulgusunun akciğer oskültasyonunda duyulan ral (%87.4) olduğu, komplikasyonların 13'ünde hastalarda taşipnenin, 9'unda ise şok bulgularının olduğu görüldü. Nötropenik dönemde pnömoni gelişen hastalarda baskılanmış inflamatuvar yanıt nedeniyle semptomlar ve fizik inceleme bulguları görülemeyebilir. Çalışmamızda ise pnömoni gelişen hastaların büyük çoğunluğunda öksürük, balgam çıkarma ve ral duyulması başta gelmek üzere semptom ve fizik inceleme bulgularının var olduğu izlendi. Katz JA ve ark. (92) yaptığı bir çalışmada nötropenik dönemde radyolojik olarak pnömoni gösterilen sekiz maligniteli çocuğun beşinin semptomatik olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada Renoult E ve ark. (93) 157 febril nötropeni atağının

yalnızca sekizinde pnömoni saptamış, pnömoni gelişen sekiz maligniteli çocuğun yedisinde solunum sistemine ait semptom veya fizik inceleme bulgularının var olduğunu bulmuş, asemptomatik febril nötropenili hastalarda rutin olarak akciğer grafisi çekilmesinin gereksiz olduğunu ifade etmişlerdir. Bu veriler doğrultusunda nötropenik dönemde pnömoninin öncelikle solunum sistemine ait semptom veya fizik inceleme bulguları olan hastalarda düşünülüp araştırılması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Bu çalışmada enfeksiyon etkenlerinin 39 pulmoner komplikasyon atağında araştırıldığı, bunların 14'ünde üretilebildiği, üretilen etkenlerin en sıklıkla kan, balgam ve santral venöz kateter örneklerinde izole edildiği görüldü. Üretilen mikroorganizmaların %65'ini başta Klebsiella pneumoniae olmak üzere gram (-) bakterilerin, %35'ini kandida ve aspergillus türü fungusların oluşturduğu saptandı. Pulmoner komplikasyon gelişen akut lösemili çocuklarda sık görülen nötropeni, trombositopeni ve kanama diyatezi varlığı ile genel durum bozukluğu tanıya yönelik invaziv girişimlere çoğu zaman engel oluşturmaktadır. Çalışmalar ise bu hastalarda etkenlerin gösterilmesi için %64 gibi yüksek bir oranda invaziv prosedürlerin gerektiğini ortaya koymaktadır (2). Bu nedenle hastalarda enfeksiyon etkenleri sıklıkla gösterilememektedir. Bizim çalışmamızda da pulmoner komplikasyonların yalnızca %17.7'sinde etkenler gösterilebildi. Literatürde pnömoni gelişen akut lösemili hastalarda en sık gösterilen mikroorganizmalar olarak enterik gram (-) bakteriler, stafilokoklar, aspergillus ve kandida türü funguslar bildirilmektedir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda CMV etken olarak ön plana çıkmaktadır (2,3). Son yıllarda kateterli hasta sayısında artış ve kullanılan profilaktik antibiyotikler nedeniyle gram (+) etkenlere bağlı enfeksiyonlarda artış bildirilmekte iken çalışmamızda hiçbir hastada gram (+) etken gösterilemedi. Birimimizde 1995 – 2005 tarihleri arasında tedavi gören hastaları içeren bir başka çalışmada da nötropenik ateş nedeniyle başvuran akut lösemili çocuklarda kan kültüründe üretilebilen etkenlerin %58.6'sını gram (-), %36'sını gram (+) bakterilerin oluşturduğu görüldü (94). Hastalarımızda gram (-) etkenlerin fazla olması kateter kullanım sıklığının daha az olması ve hastanedeki uzun yatışlara bağlandı.

Çalışmada pulmoner komplikasyonların 11'inde (%13.9) akciğer grafisi bulgularının normal olduğu, bu hastaların yalnızca üçünün nötropenik olduğu saptandı. Lokalize/yama tarzında infiltrasyon 41 (%51.9), diffüz/interstisyel infiltrasyon 25 (%31.6), plevral effüzyon üç komplikasyonda görüldü. Toraks BT incelemesinde en sık olarak nodüler lezyon ve kavite oluşumu saptandı ve bu hastaların çoğunda mikrobiyolojik olarak gösterilen fungal pulmoner

enfeksiyon mevcuttu. Febril nütropenili hastalarda normal akciğer grafisi düşük risk göstergesidir (92), ancak bozulmuş inflamatuvar yanıtın radyolojik bulguları gizleyebileceği bildirilmekte, direkt grafilerin nütropenik hastalarda katkısının az olduğu ifade edilmektedir (3,91,92,93). Bununla birlikte akut lösemili, pulmoner komplikasyon nedeniyle yoğun bakım gereksinimi gösteren 89 çocuk ve erişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bu hastaların %82'sinin nütropenik olduğu, hastaların yalnızca birisinde akciğer grafisinin normal bulunduğu bildirilmektedir (2). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da pulmoner komplikasyon gelişen nütropenik hastaların çoğunda akciğer grafisinde infiltrasyon saptandı. Bu durum inflamasyon oluşumunda nötrofillerin dışında makrofajların, kimyasal mediyatörlerin, sitokinlerin ve vasküler geçirgenlik değişikliklerinin de etkili olmasına bağlandı. Toraks BT incelemesinin nütropenik hastalarda infiltrasyonu erken belirleme veya ekarte etmede daha değerli olduğu, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlarda akciğer grafisine üstün olduğu çalışmalarla ortaya konulmaktadır (96,97,98,99). Akciğer grafisinin normal olduğu febril nütropenili hastaların yarısında toraks BT ile pnömoni bulgularının saptandığı bildirilmektedir (22). Hastalarımızda da toraks BT incelemesinin özellikle fungal enfeksiyonların tanısında oldukça katkı sağladığı görüldü.

Çalışmada pulmoner komplikasyonların 28'inde hastalara tekli veya ikili oral antibiyotik, üçünde tekli parenteral antibiyotik, 45'inde kombine intravenöz antibiyotik tedavileri başlandığı saptandı. En sık kullanılan antibiyotik kombinasyonunun karbapenem ve amikasin kombinasyonu olduğu bulundu. Pulmoner komplikasyonların 21'inde (%26.5) hastalarda antimikrobiyal tedavide modifikasyon yapıldığı, dokuzunda antibiyotiklerin, sekizinde antifungallerin, dördünde antibiyotik ve antifungallerin beraber tedaviye eklendiği gözlemlendi. En sık eklenen antibiyotikler olarak TMP-SMX, makrolidler, glikopeptidler saptandı. Akut lösemili çocuklarda nütropeni sık görülmekte ve bu hastalar uzun süre hastanede yatarak tedavi görmektedir. Bu nedenle fırsatçı ve hastane kökenli etkenler konusunda dikkatli olunmalıdır. Hastaneye yattıktan sonra ilk 5-7 gün içerisinde pnömokok, H. influenza, S. aureus, anaerob ve dirençsiz gram (-) bakteriler gibi toplum kökenli etkenler ve yapılan girişimlere bağlı enfeksiyon etkenleri daha sık görülmektedir. Daha geç dönemde ise hastane florası ile kolonizasyon oluşmakta, psödomonas ve MRSA ile enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır (34). Çalışmalarda pnömoni gelişen lösemili hastaların %30-50'sinde birden fazla bakterinin etken olarak üretildiği bildirilmektedir (2,100). Akut

lösemili pnömoni gelişen çocuklarda hastaneye uzun süreli yatışlar nedeniyle ampirik tedavi hem erken hem de geç dönemde görülebilen etkenleri kapsamalıdır.

Lösemili çocuklarda fungal pnömoniler de sık görülmektedir. Kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler ve uzamış nötropeni gibi risk faktörleri, tanının zorluğu, tedavide gecikilmesi halinde yüksek mortalite nedeniyle antifungaller genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Ancak bu ilaçlar pahalı ve toksisiteyi yüksek olan ilaçlardır. Bu nedenle hangi aşamada antifungallerin başlanması gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Genel görüş üç ile beş gün içerisinde geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalara antifungal başlanması şeklindedir (3,101). Düşük riskli olgularda yedi güne kadar beklenebilir (102). Çalışmamızda bu bilgiler ile uyum gösterecek şekilde hastalara ampirik geniş spektrumlu kombine antibiyotik tedavisi olarak karbapenem ve amikasin başlandığı, tedaviye 72 saat içinde yanıtızsızlık durumunda hastanın klinik özelliklerine MRSA, Lejyonella, P. carini ve fungal etkenlere yönelik eklemelerin yapıldığı görüldü.

Pulmoner komplikasyonların 14'ünde (%17.7) hastaların hipoksemi bulguları nedeniyle oksijen tedavisi aldığı ve sekizinde (%10.1) hastaların mekanik ventilasyon gereksinimi gösterdiği saptandı. Mekanik ventilasyon gereken hastalardan yalnızca birisinin iyileşebildiği ve oksijen tedavisi gereken hastaların yedisinin (%50) pulmoner komplikasyon sırasında öldüğü görüldü. Yoğun bakımda yeterli tanı ve tedavi olanakları olsa bile, hematolojik maligniteli hastalarda yoğun bakım gereksinimi günümüzde halen kötü prognoz ile ilişkilidir (103). Yoğun bakım veya mekanik ventilasyon gereksinimi gösteren lösemili hastalarda mortalite oranı %70-90 olarak bildirilmektedir (103,104,105). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde mortalite oranı mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda %87, hipoksemi bulguları nedeniyle oksijen tedavisi gereken hastalarda %50 olarak bulundu. Bu veriler doğrultusunda akut lösemili pnömoni gelişen çocuklarda oksijen ve mekanik ventilasyon gereksiniminin yüksek mortalite riskinin önemli bir göstergesi olduğu sonucuna ulaşıldı.

Çalışmada pulmoner komplikasyonların tedavi sürelerinin iki ile 105 gün arasında değişim gösterdiği ve ortalama 15.6 ± 15.3 gün olduğu ve komplikasyonların 67'sinde bu nedenle akut lösemi tedavisine en az üç, en fazla 66, ortalama olarak 14.6 ± 11.9 gün olmak üzere ara verildiği bulundu. Tedavisi 105 gün süren ve lösemi tedavisine 66 gün ara verilen hastaların her ikisinde de invaziv fungal pulmoner enfeksiyon vardı. Lösemi tedavisine ara verilmesi gerekmeyen hastaların birisinde santral venöz kateter takılması sırasında pnömotoraks oluştuğu görüldü. Pulmoner enfeksiyon gelişen diğer üç hastada da lösemisinin

remisyonda ve tedavinin idame aşamasında olduğu saptandı. Akut lösemili çocuklarda gelişen pulmoner enfeksiyonlar lösemi tedavisine belli bir süre ara verilmesine neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar ne kadar kısa sürede ve başarıyla tedavi edilirse antikanser kemoterapide aksamalar o derece azalmaktadır. Lösemili çocuklarda pulmoner enfeksiyonların tedavi sürelerinin belirlenmesinde en önemli faktörler hastanın kliniği ve nötropeni varlığıdır. Genellikle 14 gün tedavi önerilmekle birlikte kliniği iyi olan, ateş yüksekliği 48 saat içinde kontrol altına alınabilen, enfeksiyon etkeni gösterilemeyen, nötropeni olmayan veya düzelme eğiliminde olan hastalarda 7-10 günlük tedavinin yeterli olabileceği bildirilmektedir (95). Fungal enfeksiyonlarda ise etkenin türü ve hastalığın yaygınlığına göre tedavi süresi değişir. Ampirik başlanan antifungal tedavi hastanın kliniğinin düzelmesi ve nötropeniden çıkması, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak fungal enfeksiyon kanıtının olmaması durumunda kısa sürede kesilebilir. Fungal etkenin gösterildiği hastalarda tedaviye en az 14 gün olmak üzere klinik, radyolojik bulgular ve nötropeni düzeline kadar devam edilmesi önerilmektedir (95). Çalışmamızda da özellikle idame döneminde ve nötropenik olmayan hastalara genellikle 7-10 gün süreli antibiyotik tedavilerinin verildiği, nötropenik hastalarda tedavinin sıklıkla 14 güne tamamlandığı, tedavinin en uzun sürdüğü ve lösemi tedavisine en uzun süre ara verilen hastaların fungal pnömoniler olduğu görüldü.

Çalışmamızda tanı veya tedaviye yönelik invaziv cerrahi girişimin beş hastada yapıldığı belirlendi. Bağışıklık yetmezlikli çocuklarda etkenlerin gösterilebilmesi pulmoner enfeksiyonların daha kolay tedavi edilmesine olanak verir. Ancak hastaların çoğunda genel durum bozukluğu, ağır nötropeni ve kanama diyatezi mevcuttur. Bu nedenle invaziv girişimler sınırlı sayıda ve özel endikasyonlarda yapılabilmektedir. Hastalarımızda da bu girişimlerin çoğunlukla tedaviye yönelik endikasyonlar ile yapıldığı görüldü. Yalnızca bir hastada tanıya yönelik bronkoskopi ve açık akciğer biyopsisi yapıldığı gözlemlendi. Birer hastada plörezi ve pnömotoraks tedavisi için plevral boşluğa girilip sıvı ve havanın boşaltılmasına yönelik girişim yapılırken, bir hastada akciğer absesi nedeniyle lobektomi gereksinimi oluştu. Aspergillus türü funguslar salgıladıkları hemolitik toksinler, antikoagülan faktörler, yaptıkları vasküler invazyon ile kanamaya yol açarlar ve cerrahi tedavi gerektirebilirler. Lobektomi gerektiren ikinci hastada invaziv fungal enfeksiyona bağlı gelişen pulmoner kanamanın tedavisi için acil cerrahi gerektiği saptandı.

Çalışmada pulmoner komplikasyona bağlı mortalite oranı (%8.9) ve sekel oranı (%6.3) olarak bulundu. Pulmoner komplikasyon nedeniyle ölen yedi hasta değerlendirildiğinde

ölümlerin dördünün konsolidasyon aşamasında ortaya çıktığı belirlendi fakat ölen ve iyileşen hastalar arasında tedavi aşaması açısından anlamlı fark oluşmadı. Bu hastalardan altısında enfeksiyon kökenli pulmoner komplikasyon vardı (iki hasta ARDS, bir hasta kapiller kaçış sendromu, bir hasta lobar pnömoni, bir hasta bronkopnömoni, bir hasta invaziv fungal pnömoni) ve bir hastanın akciğer lökostatı nedeniyle kaybedildiği görüldü. Ölen hastalarda taşipne, şok bulguları, oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon gereksinimi, ek başka bir sistem tutulumu, DİK, nötropeni, anemi, trombositopeni, antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi iyileşen hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0.05$). Löseminin remisyon durumu, ateş varlığı, infiltrasyonun radyolojik özelliği, mikrobiyolojik olarak gösterilebilen etkenler ve son 15 gün içerisinde aldığı kemoterapinin steroid içermesinin iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığı bulundu. Akut lösemili erişkin ve çocuklarda pulmoner enfeksiyonlara bağlı ölüm oranı %2 ile 65 arasında değişmekte, yoğun bakım gereksinimi olanlarda bu oran % 70'leri geçmektedir. Özellikle kök hücre nakli yapılanlarda mortalite daha yüksektir (4). Bir çalışmada tedavinin indüksiyon döneminde pnömoni gelişen 109 hastanın 42'sinin öldüğü, ölen hastalarda anlamlı derecede MNS'nin daha düşük, fizik incelemede ral duyulma oranının daha yüksek, infiltrasyonun daha yaygın, gösterilebilen mikroorganizma oranının daha yüksek, löseminin remisyonunda olma oranının daha düşük olduğu bildirilmektedir (3). Akut lösemili pnömoni gelişen çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, başvuru anında sepsis ve şok bulgularının olması ve infiltrasyonun yaygınlığı mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur (4). Pulmoner komplikasyon gelişen lösemili erişkin hastaları içeren diğer çalışmalarda da başvuru anında şok bulgularının bulunması, infiltrasyonun yaygınlığı, nötropeni bulunması, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk ve enfeksiyon kökenli komplikasyonlar yüksek mortalite ile ilişkili olarak saptanmıştır (4,5). Oksijen gereksinimi ventilasyon-perfüzyon dengesindeki bozulma, intrapulmoner şant oluşumu ve ARDS'ye gidişi göstermektedir, bu nedenle kötü prognoz ile ilişkilidir. İnfiltrasyonun yaygınlığı ise enfeksiyonun ağır seyrettiğine ve inflamasyonun yaygınlığına işaret etmektedir. Şok bulgularının ortaya çıkması intravasküler volüm ve miyokardiyal kontaktilitede azalma, multiorgan yetmezliği ile ilişkilidir (4). Septik şoklu hastalarda DİK gelişiminin göstergesi olan hipofibrinojenemi ve trombositopeni kötü prognozu gösteren bir bulgu olarak kabul edilmektedir (106). Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörler literatür ile benzer bulunmasına rağmen löseminin remisyon durumunun ve infiltrasyonu yaygınlığının

mortaliteyi anlamlı olarak etkilemediği görüldü. Bu iki durum da ölen hasta sayısının az olması ile açıklandı.

Hastalarda nötropeni pulmoner komplikasyonların %31.6'sında saptandı. Bu oran anlamlı derecede anemi için %24.1 ve anlamlı derecede trombositopeni için %12.7 olarak bulundu. Nötropenik dönemde pulmoner komplikasyon gelişen hastaların anlamlı derecede daha sık olarak tedavinin indüksiyon veya konsolidasyon aşamasında görüldüğü belirlendi ($p<0.05$). Akut lösemi tedavisinin indüksiyon aşamasında hastalık henüz remisyona girmemiş olabilmektedir. Hem indüksiyon hem de konsolidasyon aşamalarında yoğun kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. Bu nedenle her iki dönemde de ağır kemik iliği baskılanması sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda bu bilgiler ile uyumlu olacak şekilde nötropenik dönemde gelişen pulmoner komplikasyonların tedavinin en sık indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında ortaya çıktığı bulundu. Birimimizde yapılan bir başka çalışmada da akut lösemili çocuklarda febril nötropeni ataklarının en sık konsolidasyon (%66.5) ve indüksiyon (%22.2) aşamasında ortaya çıktığı görülmektedir (94). Nötropenik hastalarda ateş, taşipne, şok bulguları, ek başka bir sistem tutulumu, DİK bulguları, oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon gereksinimi, anemi, trombositopeni, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyon oranı, antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi, pulmoner komplikasyon nedeniyle ölüm, ateşin kontrol altına alınma süresi, tedavi süresi ve lösemi tedavisine verilen ara nötropenik olmayan hastalara göre anlamlı olarak fazla saptandı ($p<0.05$). Lösemili çocuklarda enfeksiyon gelişimini kolaylaştıran en önemli faktör nötropenidir. Bu hastalarda nötrofillerin fonksiyonları da bozulmuştur. Dolayısıyla fagositoz ve mikroorganizmaların uzaklaştırılması yeterli düzeyde olamamaktadır. Bağışıklık yetmezliği olan bu çocuklarda fırsatçı etkenler ile oluşan enfeksiyonlar sık görülmekte, tüm enfeksiyonlar gibi pnömoniler de kolaylıkla yayılım gösterebilmekte, hızla solunum yetmezliğine ilerleyebilmekte, hastalığın tedavisi ve kontrolü zor olup uzun zaman alabilmektedir (6). Bazen hızlı ve uygun tedaviye rağmen mortalite engellenememektedir. Birimimizde nötropenik sepsis nedeniyle kaybedilen, lösemili ve hastalığı remisyonda olan beş çocuktan üçünde erken dönemde başlanan, üreyen mikroorganizmanın duyarlı olduğu antimikrobiyal tedaviye ve yeterli destek tedaviye rağmen mortaliteye engel olunamadığı bildirilmektedir (94). Başka bir çalışmada pulmoner komplikasyon nedeniyle mekanik ventilasyon tedavisi gerektiren hastalarda nötropenin derecesinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Nötropenik hastalarda mikrobiyolojik incelemeler tüm hastalara yapılmakta, bu hastalarda enfeksiyon

etkenleri daha kolay yayılıp çoğalmakta ve alınan örneklerde yüksek oranda bulunup daha kolay gösterilebilmektedir. Çalışmamızda da nötropenik dönemde gelişen pnömonilerin daha ağır bir klinik tablo ile hızla yayılım göstererek seyrettiği, tedavinin daha uzun süreli, tedavide başarısızlığın ve mortalitenin daha yüksek olduğu bulundu. Nötropenik hastalarda mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkenlerinin daha fazla sıklıkta gösterilebildiği saptandı. Hastalarımızda kanıtlanmış fungal enfeksiyon oranı, infiltrasyonların özelliği ve invaziv girişim gereksinimi nötropenik olan ve olmayan grup arasında anlamlı olarak fark oluşturmadı. Fungal pnömonilerin tanısı zor olup çoğu zaman invaziv girişimler gerektirmektedir. Nötropenik hastalarda bu girişimleri yapmak her zaman olanaklı olmamaktadır. Bu nedenle fungal etkenler olduğundan daha az oranda gösterilebilmektedir. Hem nötropenik olan hem de olmayan hastalarda değişik enfeksiyon etkenleri farklı tipte infiltrasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle infiltrasyon tiplerinin iki grup arasında farklı olmaması beklenen bir sonuç olarak karşılandı. İnvaziv girişim gereksinimi nötropenik hastalarda daha çok olmakla beraber çoğu zaman hastaların durumu uygun olmadığı için yapıma oranı nötropenik olmayan hastalardan farksız bulundu. Bu veriler doğrultusunda nötropenik dönemde gelişen pnömonilerde prognozu mümkün olduğu derecede düzeltmek için zaman kaybetmeden ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavinin başlanması gerektiği sonucuna ulaşıldı.

Çalışmada pulmoner komplikasyon geliştiği sırada antibiyotik ve antifungal profilaksi alan hastalar ile almayanlar karşılaştırıldığında profilaktik tedavinin mortalite, tanı veya tedaviye yönelik invaziv girişim gereksinimi, tedavi süresi ve lösemi tedavisine verilen ara üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede olumlu etkisi saptanmadı ($p>0.05$). Lösemili hastalarda enfeksiyonlardan korunmada çevresel önlemler ile birlikte değişik farmakolojik rejimler sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak etkisi kanıtlanmış, üzerinde görüş birliği sağlanmış kesin bir rejim yoktur. TMP-SMX ile profilaksinin özellikle iki haftadan uzun süre nötropenilerde enfeksiyon oranını azalttığı, *P. carinii* enfeksiyonlarını önlemede etkili olduğu, buna karşın mortalite üzerine etkisi olmadığı, direnç gelişimini ve fungal enfeksiyon riskini artırabildiği bildirilmiştir (95,102,107). Antifungal profilaksi konusunda farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmakta, etkisi kanıtlanamamaktadır. Flukonazol bu amaçla en sık olarak kullanılan olmakla beraber bağışıklık yetmezliği olan hastalarda sık görülen filamentöz tipte funguslara etkisizdir. Amfoterisin B ise intravenöz olarak kullanılabilir. Bu nedenle amfoterisin B yeni azollerin profilakside kullanılabilecek aerosol veya oral formları üzerinde

çalışmalar devam etmektedir (3,108). Bir çalışmada pnömoni gelişen lösemili erişkinlerde profilaktik tedavinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (5). Çalışmamızda antibiyotik ve antifungal profilaksinin pulmoner komplikasyonların ağırlık derecesi ve mortalite üzerinde anlamlı derecede yararlı etkisi görülmemekle birlikte, birimimizde tedavi gören akut lösemili çocuklarda profilaksinin uygulanmaya başlanmasından sonra genel olarak enfeksiyonlara bağlı mortalitenin azaldığı göze çarpmaktadır. Bu nedenle hastalara profilaktik olarak TMP-SMX ve flukonazol verilmeye devam edilmektedir.

Etkenlerin mikrobiyolojik olarak kanıtlandığı fungal ve bakteriyel pulmoner enfeksiyonlar karşılaştırıldığında akciğerlerde sekel bırakarak iyileşme oranı ve tedavi süresi fungal enfeksiyonlarda anlamlı derecede fazla saptandı ($p<0.05$). Ateş yüksekliği ve ek başka bir sistem tutulumu bakteriyel enfeksiyonlarda sınırdan bir anlamlılık derecesinde fazla bulundu. Klinik tablonun ağırlığı, infiltrasyonların özellikleri, mortalite, ateşin kontrol altına alınma süresi, lösemi tedavisine verilen ara iki grup arasında farklı saptanmadı. Bağışıklık yetmezliği olan çocuklarda fungal enfeksiyonlar sıklıkla akciğerlerde nodüler lezyon, kavite oluşumu, vasküler erozyon ve nekroza neden olmaktadır. Bu nedenle sekel bırakarak iyileşme sık görülür. Fungal pnömonilerin kliniği değişken olup birçok olguda ateş yüksekliği görülebilmektedir. Klinik ve radyolojik bulgular ile bakteriyel enfeksiyonlardan ayırımı çok güçtür (109). Çalışmamızda da fungal ve bakteriyel etkenler gösterilen hastaların klinik ve radyolojik özellikleri farklılık göstermedi. Fungal enfeksiyonların kontrolünün ve tedavisinin beklendiği gibi daha uzun zaman aldığı gözlemlendi. Bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda fungal pnömoniler kolaylıkla hematogen yol ile yayılabilir, aynı zamanda antifungal ilaçların toksik etkileri nedeniyle başka organ ve sistem tutulumları görülebilir (109). Çalışmamızda fungal pnömonilerde ek organ veya sistem tutulumunun daha düşük oranda saptanması, invaziv tanısal girişimlerin yapılmadığı bazı hastalarda fungal pnömonilerin gösterilememiş olabileceği ve fungal pnömoni saptanan hasta sayısının azlığı ile açıklandı.

Çalışmada izlemde antimikrobiyal tedavide değişiklik gerektiren hastalarda pulmoner komplikasyon geliştiği sırada lösemisinin daha sık olarak remisyonda olmadığı, hastaların daha sıklıkla tedavinin indüksiyon veya konsolidasyon aşamalarında oldukları bulundu ($p<0.05$). Yine bu hastalarda ateş, taşipne, şok bulguları, ek başka bir sistem tutulumu, DİK, oksijen gereksinimi, mekanik ventilasyon gereksinimi, nütropeni, anlamlı derecede anemi ve trombositopeni, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış enfeksiyonlar, başlangıç tedavisinde antifungal ilaçların bulunma oranı, ortalama tedavi süresi, ortalama lösemi tedavisine verilen

aranın süresi, ortalama ateşin kontrol altına alınma süresi ve pulmoner komplikasyona bağlı ölüm anlamlı olarak fazla saptandı ($p<0.05$). Akciğer grafilerindeki infiltrasyonun özellikleri ile tanı veya tedavi amaçlı invaziv girişim yapılma oranının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı gözlemlendi. Lösemili hastalarda invaziv tanısal girişimleri yapmak çoğu zaman olanaksız olduğu için etkenler gösterilememekte ve ampirik tedaviler kullanılmaktadır. Hastaların klinik ve radyolojik özelliklerine uygun geniş spektrumlu kombine ampirik antibakteriyel tedavilere rağmen ilk basamak tedaviye yanıt %34-66 oranında bildirilmektedir (5,100). Tedaviye yanıt vermeyen olgularda sıklıkla dirençli bakteriler, fırsatçı fungal ve viral etkenler ile *P. carinii* tarafından oluşan enfeksiyonlar, başka enfeksiyon etkenlerinin eklenmesi, antimikrobiyal ilaçların yeterli serum veya doku düzeyi sağlayamaması, avasküler bir odakta gelişen enfeksiyon durumlarından birisi veya birkaçı söz konusudur. Tüm bu durumların kontrolü zordur, dolayısıyla prognozun kötü olması beklenir. Çalışmamızda da antimikrobiyal tedavide değişiklik gerektiren hastaların daha sıklıkla hastalık remisyona girmeden önce veya yoğun kemoterapinin verildiği aşamalarda ortaya çıktığı, ağır klinik tablo ve kemik iliği baskılanmasını gösteren bulgular ile ilişkili olduğu saptandı.

6. SONUÇLAR

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

1) Akut lösemi tanısı alan çocukların yarısından fazlasında pulmoner komplikasyonlarla karşılaşmaktadır.

2) Akut lösemili çocuklarda gelişen pulmoner komplikasyonlar büyük oranda enfeksiyon kökenlidir. Hastalarda tanı yöntemleri ve ampirik tedaviler planlanırken bu durum göz önüne alınmalıdır.

3) Kemoterapinin indüksiyon ve konsolidasyon aşamalarında gelişen pulmoner enfeksiyonlarda ağır klinik seyir, ciddi kemik iliği baskılanması bulguları ve mortalite daha sık görülmekte, tedavi ve hastalığın kontrolü daha zor olup uzun süre almakta ve lösemi tedavisine daha uzun süre ara verilmek zorunda kalınmaktadır. Dolayısıyla bu dönemlerde gelişen pulmoner enfeksiyonlarda daha dikkatli olmak gerekmektedir.

4) İdame döneminde nütropenik olmayan pnömonili hastalar oral antibiyotikler ile kısa sürede ve başarıyla tedavi edilebilmektedir.

5) Nütropenik hastalarda gelişen pnömonilerin büyük çoğunluğunda semptom, fizik inceleme bulgusu ve radyolojik bulgu bulunmaktadır.

6) Nütropenik ateş nedeniyle başvuran hastalarda pnömoni araştırması, öncelikle solunum sistemine ait semptom veya fizik inceleme bulguları olan hastalarda yapılmalıdır.

7) Akciğer grafisindeki infiltrasyonun özellikleri kliniğin ağırlığı, tedavinin zorluğu ve süresi, mortalite ve enfeksiyon etkenlerinin türü ile ilişkili olarak görülmemektedir.

8) Toraks BT incelemesi özellikle fungal enfeksiyonların tanısında önemli katkı sağlamaktadır.

9) Hastalarda taşipne, şok bulguları, oksijen ve mekanik ventilasyon gereksinimi, ek başka bir organ veya sistem tutulumu, DİK, nütropeni, anemi, trombositopeni, antimikrobiyal tedavide değişiklik gereksinimi varlığı mortalite ile ilişkili faktörlerdir.

10) Nütropenik hastalarda pulmoner enfeksiyonların tedavisi daha zor olmakta ve uzun sürmektedir. Mortalite ile ilişkili faktörler bu hastalarda daha sık görülmektedir ve prognoz daha kötüdür. Bu hastalarda pulmoner enfeksiyon kuşkusunda hızla ampirik geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

11) İzlemede antimikrobiyal tedavide değişiklik gerektiren hastalarda klinik tablo daha ağır olmakta, kemik iliği baskılanma bulguları ve mortalite ile ilişkili faktörler daha sık görölmektedir.

12) Fungal akciğer enfeksiyonları bakteriyel olanlara göre daha fazla oranda sekel bırakarak iyileşmekte ve tedavileri daha uzun sürmektedir.

7. KAYNAKÇA

- 1) Silverman LB, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 2004, W.B Saunders Company Philadelphia, p.1135-1166
- 2) Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *European Respiratory Journal* 1998;12:116-122
- 3) Rossini F, Verga M, Pioltelli P, Giltri G, et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline containing regimens. *Haematologica* 2000;85:1255-1260
- 4) Randle JR, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia. *Chest* 1996;109(2):457-461
- 5) Escalon EA. Acute lymphoblastic leukemia in childhood. *International Pediatrics* 1994;14:83-89
- 6) Tubergen DG, Bleyer A. The leukemias. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, 2004, W.B Saunders Company, p.1694-1698
- 7) Jenney ME. Malignant disease and the lung. *Pediatric Respiratory Reviews* 2000;279-286
- 8) Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, Wilhelm K, et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy. *Chest* 1998;114(2):444-451
- 9) Pizzo PA, Doplack DG. Infectious complications in pediatric cancer patients, infections in the respiratory tract. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 4th edition, 2001, Lippincott Williams & Wilkins, p.1258-1263
- 10) Fishman JA, Roth RS, Zanzot E, Enos EJ, et al. Use of induced sputum specimens for microbiologic diagnosis of infections due to organisms other than *P. carinii*. *Journal of Clinical Microbiology* 1994;32(1):131-134
- 11) Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Process* 1975;50(6):339-344
- 12) Al Balooshi N, Jamsheer A, Botta GA. Impact of introducing quality control / quality assurance (QC/QA) guidelines in respiratory specimen processing. *Clinical Microbiology and Infections* 2003;9(8):810-815

- 13) Gutierrez JP, Grimwood K, Armstrong DS, Carlin JB, et al. Interlobar differences in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 2001;17(2):281-286
- 14) Torres A, Martos A, Ferrer M, El-Ebiary M, et al. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. *American Review of Respiratory Diseases* 1993;147(4):952-957
- 15) Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, Morice RC, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of the pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25(9):975-979
- 16) Kaygusuz S, Koksali I, Aydın K, Caylan R, et al. Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of an immunofluorescence method. *Japan Journal of Infectious Diseases* 2004;57(2):33-36
- 17) Handini MP, Lazzarotto T, Ertl PF. Humoral immune response to human Cytomegalovirus DNA polymerase. *Journal of Clinical Microbiology* 1993;31(3):724-726
- 18) de la Itoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of Cytomegalovirus infections in adult patients. *Journal of Clinical Virology* 2002;25(2):1-12
- 19) Vancikova Z, Dvorak P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent and immunocompromised individuals a review. *Current Drug Targets Immune Endocrine Metabolic disorders* 2001;1(2):179-187
- 20) Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon KH, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002;22:137-149
- 21) Castaner E, Gallardo X, Mata JM, Esteba L, et al. Radiologic approach to the diagnosis of infectious pulmonary diseases in patients infected with human immunodeficiency virus. *European Journal of Radiology* 2004;51:114-129
- 22) Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *Journal of Clinical Oncology* 1999;17(3):796-805
- 23) Bush A. Bronchoscopy in pediatric intensive care. *Pediatric Respiratory Review* 2003;4(1):67-73
- 24) Jain P, Sandur S, Meli Y, Arroliga AC. Role of flexible bronchoscopy in immunocompromised patients with lung infiltrates. *Chest* 2004;125(2):712-722

- 25) Fitzpatrick SB, Marsh B, Stokes D, Wang KP, et al. Indications for flexible fiberoptic bronchoscopy in pediatric patients. *American Journal of Diseases of Childhood* 1983;137(6):595-597
- 26) Nicdai T. Pediatric bronchoscopy. *Pediatric Pulmonology* 2001;31:150-164
- 27) Cazzadori A, Diperrì G, Todeschini G, Luzzati R, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immun compromised patients. *Chest* 1995;107(1):101-106
- 28) Wong PW, Stefarec T, Brown K, White DA. Role of fine needle aspirates of focal lung lesions in patients with hematologic malignancies. *Chest* 2002;121(2):527-532
- 29) Dai MS, Lee SC, Ho CL, Chen YC, et al. Impact of open lung biopsy for undiagnosed pulmonary infiltrates in patients with hematological malignancies. *Ann J Hematology* 2001;68(2):87-90
- 30) Beman M. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine* 1993;329:784-789
- 31) Avila-Aguero ML, Paris MM, Alfaro W, Avila-Aguero CR, et al. Ganciclovir therapy in Cytomegalovirus infections in immunocompetent pediatric patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2003;7(4):278-281
- 32) Pickering LK. Antimicrobial drugs and treatment. *Red Book* 25th edition, 2000;645-627
- 33) Gal P, Red DM. Medications. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, 2004, W.B Saunders Company, p.2433-2501
- 34) Karlin L, Darman M, Thiery G, Cioldi M, et al. Respiratory status deterioration during G-CSF induced neutropenia recovery. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(3):245-250
- 35) Takahashi Y, Kobayashi Y, Chikayama Y, Ikeda M, et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on the onset of the adult respiratory distress syndrome. *Acta Haematologica* 1999;101(3):124-129
- 36) Veltri A, Anselmetti GC, Bartoli G. Percutaneous treatment with amphotericin B of mycotic lung lesions from invasive aspergillosis: results in 10 immunocompromised patients. *European Radiology* 2000;10(12):1939-1944
- 37) Ewig S, Bauer T, Torres A. The pulmonary physician in critical care: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2002;57:366-371

- 38) Smith SR, Cheesbrough J, Harding I, Davies JM, et al. Role of glycopeptide antibiotics in the treatment of febrile neutropenic patients. *British Journal of Hematology* 1990;76(2):54-56
- 39) Commers JC, Robichaud K, Pizzo PA. New pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients being treated with antibiotics. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1984;3:423-428
- 40) American Academy of Pediatrics, 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2003:69-81
- 41) Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children with receiving bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Immunology* 1995;15:137-144.
- 42) Finn A, Booy R, Moxon R, Sharland M, et al. Should the new pneumococcal vaccine be used in high risk children ? *Archives of Diseases in Childhood* 2002;87:18-21
- 43) Weber DJ, Rutala WA. Immunization of immunocompromised persons. *Immunology Allergy Clinics of North America* 2003;23:605-634
- 44) Hayden FG. Prevention and the treatment of influenza in immunocompromised patients. *American Journal of Medicine* 1997;102:55-60
- 45) Leung TF, Li CK, Hung EC, Chan PK, et al. Immunogenicity of a two dose regime of varicella vaccine in children with cancers. *European Journal of Hematology* 2004;72(5):353-357
- 46) Lortholary O, Dupont B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clinical Microbiology Review* 1997;10(3):477-504
- 47) Yoshida M, Ohno R. Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39:65-67
- 48) Pereyra F, Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Current Opinion Infectious Diseases* 2004;17(4):357-361
- 49) Porcu P, Larry DC, Bhatia S, Danielson CF, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leukemia and Lymphoma* 2000;39(1-2):1-18

- 50) Porcu P, Danielson CF, Orazi A, Heerema NA, et al. Therapeutic leukopheresis in hyperleukocytic leukemias: lack of correlation between degree of cyto-reduction and early mortality rate. *British Journal of Hematology* 1997;98:433-436
- 51) Stein PD, Kayalı F, Olsen ER. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: Data from the national hospital discharge survey. *The Journal of Pediatrics* 2004;145:563-565
- 52) Uderzo C, Faccini P, Rovelli A, Arosio M, et al. Pulmonary thromboembolism in childhood leukemia: 8-years experience in a pediatric hematology center. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:2805-2812
- 53) Marchi P, Uderzo C, Riva A, Rovelli A, et al. Role of early diagnosis for a noninvasive treatment of pulmonary thromboembolism in leukemic children. *Support Care Cancer* 1997;5:417-420
- 54) Marraro G, Uderzo C, Marchi P, Castagnini G, et al. Acute respiratory failure and pulmonary thrombosis in leukemic children. *Cancer* 1991;7:696-702
- 55) Babyn PS, Gahunia HK, Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatric Radiology* 2005; 35:258-274
- 56) Cooper JAD, White CA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. *American Review of Respiratory Diseases* 1986;133:321-340
- 57) Fauroux V, Meyer-Milsztain A, Boccon-Givud L, Leuerger G, et al. Cytotoxic drug induced pulmonary disease in infants and children. *Pediatric Pulmonology* 1994;18:347-355
- 58) Bloomer WD, Hellman F. Normal tissue responses to radiation therapy. *New England Journal of Medicine* 1975; 293: 80-83
- 59) Michael R, Anderson MD. Update on pediatric acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Care* 2003;48(3):261-278
- 60) Bindi L, Dresbach K, Lentze JM. Incidence of acute respiratory distress syndrome in German children and adolescents: a population based study. *Critical Care Medicine* 2005;33(1):209-212
- 61) Noji H, Shichishima T, Ogawa K, Shikama Y, et al. Transfusion related acute lung injury following allogenic bone marrow transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Internal Medicine* 2004;43(11):1067-1072

- 62) Merino JM, Diaz MA, Ramtrez M, Ruano D, et al. Complicated pulmonary aspergillosis with pneumothorax and pneumopericardium in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology* 1995;12(2):195-199
- 63) Martino P, Girmenia C, Venditti M. Spontaneous pneumothorax complicating pulmonary mycetoma in patients with acute leukemia. *Review of Infectious Diseases* 1990;12(4):611-612
- 64) Albeda SM, Geffer WB, Epstein DM, Miller WT. Bronchopleural fistula complicating invasive pulmonary aspergillosis. *American Review of Respiratory Diseases* 1982;126(1):163-165
- 65) Bass J, White DA. Thoracentesis in patients with hematologic malignancy: yield and safety. *Chest* 2005;127(6):2101-2105
- 66) Harrington KJ, Pandha HS, Hollyer JS, Kelly SA, et al. Risk factors for pneumothorax during percutaneous Hickman line insertion in patients with solid and haematological tumours. *Clinical Oncology* 1995;7(6):373-376
- 67) Sinniah D, Landing BH, Siegel SE, Laug WE, et al. Pulmonary alveolar septal calcinosis causing progressive respiratory failure in acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatric Pathology* 1986;6(4):439-448
- 68) Alexandrakis MG, Passam F, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural effusions in hematologic malignancies. *Chest* 2004;125:1546-1555
- 69) Tenholder MF, Hooper RG. Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest* 1990;98:1233-1239
- 70) Leach WB. Acute leukemia a pathologic study of the cases of death in 157 proved cases. *Canadian Medical Association Journal* 1961;85:345-346
- 71) Primack SL, Miller RP, Muller NL. Diffuse pulmonary hemorrhage, clinical, pathologic and imaging features. *American Journal of Roentgenology* 1995;164:295-300
- 72) Payne JH, Welch JC, Vora AJ. Fatal pulmonary hemorrhage associated with micrococcal infection in two children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2003;25(12):969-974
- 73) Thulkar S, Sharma S, Das PK, Kurnar L. Disseminated fungal infection complicated with pulmonary hemorrhage in a case of acute myeloid leukemia. *Postgraduate Medical Journal* 2000;76:704-707

- 74) Heggen J, West C, Olson E, Olson T. Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Pediatrics* 2002;109:965-971
- 75) Robbins R, Linder J, Stahl M, Thompson AB, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in autologous bone marrow transplant recipients. *American Journal of Medicine* 1989;87:511-518
- 76) Muller NL, Miller RR. Diffuse pulmonary hemorrhage. *Radiology Clinics of North America* 1991;29:965-971
- 77) Godfrey S. Pulmonary hemorrhage/hemoptysis in children. *Pediatric Pulmonology* 2004;37:476-484
- 78) Fishel RS, Are C, Barbul A. Vessel injury and capillary leak. *Critical Care Medicine* 2003;31(8):502-511
- 79) Rechner I, Brito-Babapulle F, Fielden J. Systemic capillary leak syndrome after granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF). *Hematology Journal* 2003;4(1):54-56
- 80) Airaghi L, Montori D, Santambrogio A, Miadonna A, et al. Chronic systemic capillary leak syndrome: report of a case and review of the literature. *Journal of Internal Medicine* 2000;247:731-735
- 81) Ebbert JO, Limper AH. Respiratory syncytial virus pneumonitis in immunocompromised adults: clinical features and outcome. *Respiration* 2005;72(3):263-269
- 82) Lowery MM, Greenberger PA. Amphotericin-induced stridor: a review of stridor, amphotericin preparations, and their immunoregulatory effects. *Annals of Allergy Asthma Immunology* 2003;91(5):460-466
- 83) Heinz P, Dunne J. Wheeze and mediastinal mass: a challenging patient. *Emergency Medicine Australia* 2004;16(3):241-243
- 84) Oren H, Irken G, Kargi A, Ozkal S, Ucar C, Gulen H, Duman M, Atabay B, Yilmaz S, Kovanlikaya A. A pediatric case of lymphomatoid granulomatosis with onset after completion of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2003;25(2):163-166
- 85) Moertel CL, Carlson-Green B, Walterson j, Simonton SC, et al. Lymphomatoid granulomatosis after childhood acute lymphoblastic leukemia: a report of effective therapy. *Pediatrics* 2001;107(5):82-86

- 86) Dudek AZ, Manaseth H, Defor TE, Weisdorf DJ, et al. Bronchiolitis obliterans in chronic GVHD: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biology of Blood Marrow Transplantation* 2003;9(10):657-666
- 87) Grootendorst DC, Rabe KF. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Processes in American Thoracic Society*, 2004;1(2):77-87
- 88) Wilson WR, Cockeril FR, Roserow EC. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clinic Process* 1985;60:610-631
- 89) Roychowdhury M, Pambuccian SE, Aslan DL, Jessurun J, et al. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Archives of Pathology Laboratory Medicine* 2005;129:366-371
- 90) Wilhelm M, Kantarjan S, O'Brien S, Pierce S, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with AML or MDS. *Leukemia* 1996;10:1870-1873
- 91) Tanaka N, Matsumoto T, Miura G, Emoto T, et al. HRCT findings of chest complications in patients with leukemia. *European Radiology* 2002;12:1512-1522
- 92) Katz JA, Bash R, Rollins N, Cash J, et al. The yield of routine chest radiography in children with cancer hospitalized for fever and neutropenia. *Cancer* 1991;68(5):940-943
- 93) Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, et al. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer. *Pediatric Blood and Cancer* 2004;43:224-228
- 94) Yılmaz Ş, Ören H, Demircioğlu F, İrken G. Akut lösemili çocuklarda febril nötropeni ataklarının değerlendirilmesi. V. Ulusal Çocuk Hematoloji Kongresi, 11-14 Mayıs 2005 İzmir.
- 95) Hughes WT, Donald A, Gerald PB, Bow EJ, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002;34:734-751
- 96) Korones DN, Hussong MR, Gullace MA. Routine chest radiography of children with cancer hospitalized for fever and neutropenia: is it really necessary ? *Cancer* 1997;80:1160-1164
- 97) Maschmeyer G. Pneumonia in febrile neutropenic patients: radiologic diagnosis. *Current Opinion in Oncology* 2001;13:229-235

- 98) Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15:139-147
- 99) Schuller G, Matzek W, Kalhs P, Schaefer C, et al. Pulmonary infections in the late period after allogenic bone marrow transplantation: chest radiography versus computed tomography. *European Journal of Radiology* 2005;53:489-494
- 100) Maschmeyer G, Link H, Hiddemann W, Meyer P, et al. Pulmonary infiltrations in febrile patients with neutropenia. *Cancer* 1994;73:2296-2304
- 101) Walsh TJ, Finberg RW, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New England Journal of Medicine* 1999;340:764-771
- 102) Kebudi R, Devecioğlu Ö, Gürler N. Pediatrik febril nötropeni kılavuzu. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi* 1104;9(2):73-105
- 103) Peters SG, Meadows JA, Gracey DR. Outcome of respiratory failure in hematologic malignancy. *Chest* 1988;94:99-102
- 104) Schuster DP, Marion JM. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. *American Journal of Medicine* 1983;7:402-408
- 105) Rebe C, Ulrich Mey, Michael P, Musch A, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation; a retrospective analysis. *Journal of Critical Care* 2004;19(1):29-35
- 106) Stormorken A, Powell KR. Sepsis and shock. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, 2004, W.B Saunders Company, 846-850
- 107) Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *New England Journal of Medicine* 1987;316:1627-1632
- 108) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Rogner JE, et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *British Journal of Haematology* 1999;105:901-911
- 109) Uçan ES. Akciğerin virus, mantar ve parazit enfeksiyonları. *Temel İç Hastalıkları* 1. Baskı, 1996, Güneş Kitapevi, 444-452

8. EKLER

Çalışma grubundaki olguların özellikleri

	hastano	yas	cins	lösemi tipi	alttipi	tedavi protokolu	remisyon zamanı	genetik anomalisi	hastalığındaki durum	komplikasyonları
1	1,00	17,00	kız	AML	M5	AMLBFM93	15.GÜNDE		NONREMİSYON	BRONKOPNOMONI
2	2,00	16,00	erkek	ALL	L3	ALLREZ93	33.GÜNDE		RELAPS	LOBERPNOMONI
3	3,00	6,00	kız	ALL	L1	ALLBFM90	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
4	4,00	15,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	İNVAZİVFUNGAL AKC ENFK
5	5,00	7,00	erkek	ALL	L1	CCG	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
6	6,00	1,50	kız	ALL	L1	CCG	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
7	7,00	6,00	kız	ALL	L2	CCG	GECEMİSYON		NONREMİSYON	BRONKOPNOMONI
8	7,00	6,00	kız	ALL	L2	CCG	GECEMİSYON		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
9	7,00	6,00	kız	ALL	L2	CCG	GECEMİSYON		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
10	8,00	16,00	kız	ALL	L1	ALLBFM90	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
11	9,00	5,50	erkek	ALL	L2	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	KAPİLLER KACIS+PNOMONI
12	10,00	5,00	erkek	ALL	L2	ALLBFM90	NONREMİSYON		NONREMİSYON	AKCİGER LOKOSTAZI
13	11,00	9,00	kız	ALL	L1	ALLBFM90	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
14	12,00	15,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE	t(9;22)	REMİSYON	ARDS
15	13,00	17,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM90	33.GÜNDE		RELAPS	PLEVRAL EFF
16	14,00	4,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM90	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
17	15,00	15,00	erkek	ALL	L3	NHLBFM90	GECEMİSYON	47xy+21 dupli19	REMİSYON	BRONKOPNOMONI
18	16,00	4,00	erkek	ALL	L1	CCG	NONREMİSYON		RELAPS	BRONKOPNOMONI
19	17,00	16,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	İNVAZİVFUNGAL AKC ENFK
20	17,00	16,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		RELAPS	İNVAZİVFUNGAL AKC ENFK
21	18,00	16,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONI+PLEVRAL EFF
22	18,00	16,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
23	19,00	2,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
24	20,00	1,50	kız	ALL	L3	ALLREZ93	33.GÜNDE		RELAPS	BRONKOPNOMONI
25	21,00	9,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		RELAPS	BRONKOPNOMONI
26	22,00	6,50	kız	ALL	L2	ALLREZ93	33.GÜNDE	hipodiploidi	RELAPS	BRONKOPNOMONI
27	23,00	4,00	kız	ALL	L1	ALLBFM90	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI

	risk grubu	tedavi aşaması	ates	semptom	fm	tasipne	siyanoz
1	YUKSEK	TEDAVİ ÖNCESİ	VAR	YOK		RAL	YOK
2	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	DISPNE		RAL	VAR
3	ORTA	IDAME	YOK	OKSÜRÜK		YOK	YOK
4	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK+DISPNE		RAL	VAR
5	ORTA	IDAME	YOK	OKSÜRÜK+BALGAM		RAL	YOK
6	ORTA	IDAME	YOK	OKSÜRÜK+BALGAM		RAL	YOK
7	YUKSEK	İNDUKSİYON	VAR	OKSÜRÜK		RAL	YOK
8	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK+BALGAM		RAL	YOK
9	YUKSEK	KONSOLIDASYON	YOK	OKSÜRÜK		RAL	YOK
10	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	YOK	SOLNSES AZALMASI+R	YOK	YOK
11	ORTA	İNDUKSİYON	VAR	DISPNE		RAL	VAR
12	YUKSEK	TEDAVİ ÖNCESİ	YOK	OKSÜRÜK+DISPNE		RAL	VAR
13	YUKSEK	KONSOLIDASYON	YOK	OKSÜRÜK		RAL	YOK
14	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	DISPNE		RAL	VAR
15	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	GÖĞÜS AĞRISI	SOLNSES AZALMASI	YOK	YOK
16	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK		RAL	YOK
17	YUKSEK	TEDAVİ SONRASI İLK YIL	VAR	OKSÜRÜK	SOLNSES AZALMASI+R	YOK	YOK
18	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK		RAL	YOK
19	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK		RAL	YOK
20	YUKSEK	KONSOLIDASYON	YOK	OKSÜRÜK+HEMOPTİZİ		YOK	YOK
21	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK		RAL	YOK
22	ORTA	KONSOLIDASYON	YOK	OKSÜRÜK		RAL	YOK
23	YUKSEK	IDAME	YOK	OKSÜRÜK+BALGAM		RAL	YOK
24	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSÜRÜK		RAL	YOK
25	YUKSEK	IDAME	VAR	DISPNE		RAL	VAR
26	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	DISPNE		RAL	VAR
27	ORTA	KONSOLIDASYON	YOK	OKSÜRÜK		RAL	YOK

	dirlemedebulguları	sok	eksistem	dik	o2gereksinimi	mekandve rtilasyon	kaynak	profilaksi
1	YAYGIN	YOK	MUKOZIT	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
2	LOKALIZE	VAR	YOK	YOK	VAR	VAR	HASTAN	YOK
3	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
4	YAYGIN	VAR	YOK	VAR	VAR	VAR	HASTAN	VAR
5	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
6	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
7	BILATERAL LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
8	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
9	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
10	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
11	YAYGIN	VAR	GES KANAMASI	VAR	VAR	VAR	HASTAN	VAR
12	LOKALIZE	VAR	YOK	YOK	VAR	VAR	HASTAN	YOK
13	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
14	YAYGIN	VAR	KCFT BOZUKLUGU	YOK	VAR	VAR	HASTAN	VAR
15	LOKALIZE	YOK	DALAK ABSESI	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
16	LOKALIZE	YOK	GES KANAMASI	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
17	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
18	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
19	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
20	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
21	BILATERAL LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
22	BILATERAL LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
23	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
24	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
25	LOKALIZE	VAR	MULTI ORGAN YETM	VAR	VAR	VAR	TOPLUM	VAR
26	YAYGIN	VAR	ENSEFAL OPATI	YOK	VAR	VAR	HASTAN	VAR
27	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK

	grafibulgulari	btbulgulari	waters	bk	hb	ph	ans	ans	kulturalmnyer
1	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	300,00	10,40	76000,00	,00	,00	BALGAM
2	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	700,00	11,20	123000,00	,00	,00	KAN
3	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	18700,00	13,20	319000,00	16830,00	740,00	.
4	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	900,00	8,10	9000,00	100,00	,00	BALGAM
5	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2800,00	9,90	275000,00	1680,00	56,00	.
6	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	SINUZIT	8200,00	11,90	333000,00	4920,00	160,00	.
7	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	5800,00	12,00	230000,00	2320,00	500,00	.
8	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	7500,00	11,20	246000,00	4800,00	,00	.
9	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	7400,00	10,80	252000,00	5180,00	148,00	.
10	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2700,00	10,90	29000,00	756,00	540,00	.
11	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	1100,00	7,90	104000,00	350,00	120,00	KAN
12	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	125000,00	6,80	24000,00	,00	,00	.
13	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	4500,00	13,90	289000,00	2340,00	560,00	.
14	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	100,00	8,50	19000,00	,00	,00	KAN
15	PLEVRAL EFF	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3100,00	4,40	71000,00	1800,00	,00	ABSEMATERYAL
16	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	300,00	10,10	24000,00	,00	,00	.
17	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	18200,00	15,80	131000,00	12000,00	1000,00	.
18	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	5400,00	7,90	284000,00	2100,00	540,00	.
19	LOKALIZE+YAMA	NODULER+KAVITE	SINUZIT	200,00	12,00	32000,00	,00	,00	BALGAM
20	LOKALIZE+YAMA	NODULER+KAVITE	NORMAL	12000,00	9,50	179000,00	8000,00	1200,00	BALGAM
21	LOKALIZE+YAMA+PLEVRAL EFF	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2500,00	9,60	128000,00	750,00	200,00	.
22	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2000,00	12,90	63000,00	1200,00	120,00	.
23	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	6700,00	11,40	324000,00	4200,00	640,00	.
24	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	1000,00	10,80	65000,00	100,00	,00	.
25	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	300,00	7,90	8000,00	,00	,00	.
26	DIFFUZ+INTERSTSYEL	NORMAL	SINUZIT	200,00	9,50	14000,00	,00	,00	NASAL SURUNTU
27	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3500,00	11,00	271000,00	910,00	150,00	.

	m.o	gsf	sonaldıght	ilaçlar	bituteda visi	ampirikanti fungal	ilaçmodifik asyonu	ekleneniyaç
1	Klebsiella pneumoniae	YOK	.	PIPERASİLİN+NETİLMİSİN+GLİKO	YOK	VAR	VAR	KARBA
2	gram negatif bakte	YOK	STEROID	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	VAR	KARBA
3		YOK	STEROID+MTX	PROKAIN PENG	YOK	YOK	YOK	YOK
4	balgamsız hüfler	VAR	.	SEPTAZİDİM+AMİK+GLİKO	YOK	VAR	VAR	TMP+MAKR
5		YOK	STEROID+MTX	TEKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
6		YOK	.	İKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
7		YOK	STEROID	İKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
8		YOK	STEROID	İKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
9		YOK	STEROID	TEKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
10		YOK	STEROID+MTX	KARBA+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
11	klebsiella pneumoniae	VAR	STEROID	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	VAR	AMPB+GLİK+KARBA
12		YOK	.	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
13		YOK	STEROID+MTX	İKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
14	pseudomonas	VAR	STEROID	KARBA+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
15	e.coli	YOK	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO	YOK	YOK	YOK	YOK
16		YOK	STEROID	KARBA+AMİK	YOK	YOK	VAR	SEPTAZİDİM
17		YOK	.	PROKAIN PENG	YOK	YOK	YOK	YOK
18		YOK	CYCLO	PROKAIN PENG	YOK	YOK	VAR	AMİKASİN
19	aspergillus flavus	VAR	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	AMPB
20	aspergillus flavus	VAR	STEROID+MTX	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	VAR	YOK	YOK
21		VAR	STEROID	KARBA+AMİK	YOK	YOK	VAR	TMP+MAKR
22		VAR	STEROID	İKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
23		YOK	MTX	TEKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
24		YOK	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	VAR	AMPB
25		VAR	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO	YOK	YOK	VAR	AMPB
26	aspergillus fumigatus	VAR	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	VAR	AMPB
27		YOK	MTX	İKİLİ ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK

	ateşkontrolü	ateşko ntrols üresi	tedavisi resi	kontrolbk	kontrolans	nötrop enidüv almışü	cerrahi	cerrahi	tedaviyee ra	pulmonerolayınpro gnozü	lösemininprogn ozü
1	VAR	6,00	15,00	1800,00	1152,00	6,00	YOK		15,00	TAM DUZELME	EXITUS
2	YOK	.	5,00	.	.	.00	YOK		5,00	EXITUS	EXITUS
3	ATESİ YOK	.	7,00	.	.	.	YOK		.00	TAM DUZELME	EXITUS
4	YOK	.	8,00	.	.	.00	YOK		8,00	EXITUS	EXITUS
5	ATESİ YOK	.	7,00	.	.	.	YOK		7,00	TAM DUZELME	EXITUS
6	ATESİ YOK	.	14,00	8600,00	4650,00	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	EXITUS
7	VAR	3,00	14,00	3000,00	2200,00	.	YOK		20,00	TAM DUZELME	EXITUS
8	VAR	3,00	14,00	.	.	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	EXITUS
9	ATESİ YOK	.	7,00	.	.	.	YOK		7,00	TAM DUZELME	EXITUS
10	VAR	4,00	10,00	11800,00	1800,00	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	EXITUS
11	YOK	.	45,00	.	.	.00	YOK		45,00	EXITUS	EXITUS
12	ATESİ YOK	.	5,00	.	.	.00	YOK		5,00	EXITUS	EXITUS
13	ATESİ YOK	.	10,00	4700,00	1600,00	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	EXITUS
14	YOK	.	3,00	.	.	.00	YOK		3,00	EXITUS	EXITUS
15	VAR	3,00	14,00	6000,00	4200,00	.	YOK		20,00	TAM DUZELME	EXITUS
16	VAR	7,00	14,00	800,00	40,00	10,00	YOK		25,00	TAM DUZELME	EXITUS
17	VAR	3,00	10,00	.	.	.	YOK		.	TAM DUZELME	EXITUS
18	VAR	4,00	10,00	.	.	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	EXITUS
19	VAR	5,00	60,00	5100,00	2700,00	4,00	YOK		41,00	SEKEL	EXITUS
20	ATESİ YOK	.	62,00	8300,00	5600,00	.	VAR	sag alt lobektomi	62,00	SEKEL	EXITUS
21	VAR	3,00	15,00	5600,00	2850,00	.	YOK		20,00	TAM DUZELME	EXITUS
22	ATESİ YOK	.	14,00	1900,00	1050,00	.	YOK		7,00	TAM DUZELME	EXITUS
23	ATESİ YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		.00	TAM DUZELME	EXITUS
24	VAR	5,00	14,00	6000,00	3360,00	3,00	YOK		14,00	TAM DUZELME	EXITUS
25	YOK	.	28,00	.	.	.00	YOK		28,00	EXITUS	EXITUS
26	VAR	42,00	66,00	4700,00	3200,00	20,00	YOK		66,00	TAM DUZELME	EXITUS
27	ATESİ YOK	.	8,00	3600,00	720,00	.	YOK		8,00	TAM DUZELME	EXITUS

	hastano	yas	cins	lösemisi pi	altipi	tedavi protoköhi	remisyon zamanı	genetik anomalı	hastalığındurumu	komplikasyonadı
28	24,00	17,00	erkek	AML	M4	AMLBFM98	NONREMİSYON		NONREMİSYON	AKCİGER LOKOSTAZI
29	25,00	6,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
30	26,00	10,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
31	27,00	13,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
32	28,00	2,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONI+BHR
33	29,00	2,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
34	29,00	2,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
35	30,00	8,00	erkek	AML	M4E	AMLBFM93	15.GÜNDE	t(2,18)+hipod	REMİSYON	NEOPLASTİK AKC HAST
36	31,00	2,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
37	31,00	2,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
38	31,00	2,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
39	32,00	15,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
40	32,00	15,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	GVHD
41	33,00	14,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONI+PLEVRAL EFF
42	34,00	3,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
43	35,00	3,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
44	36,00	3,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONI+BHR
45	37,00	3,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		NONREMİSYON	BRONKOPNOMONI
46	38,00	3,00	erkek	ALL	L2	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
47	39,00	3,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM90	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
48	40,00	2,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
49	41,00	9,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE	42-45 random sex	REMİSYON	BRONKOPNOMONI
50	42,00	14,00	kız	AML	M4	AMLBFM93	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
51	43,00	4,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
52	44,00	6,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
53	45,00	12,00	erkek	ALL	L1	CCG	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONI
54	46,00	3,50	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		NONREMİSYON	BRONKOPNOMONI

	risk grubu	tedavi aşaması	ates	septom	fm	tasipne	siyanoz	
28	YUKSEK	TEDAVI ÖNCESİ	YOK	OKSURUK+DISPNE		RAL	VAR	YOK
29	ORTA	IDAME	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK
30	ORTA	İNDUKSİYON	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK
31	ORTA	İNDUKSİYON	VAR	YOK	SOLNSES AZALMASI+R		YOK	YOK
32	ORTA	IDAME	YOK	OKSURUK+HİSİLTİ		RAL+RONKUS	YOK	YOK
33	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK+BALGAM		RAL	YOK	YOK
34	YUKSEK	IDAME	VAR	OKSURUK+BALGAM		RAL	YOK	YOK
35	YUKSEK	TEDAVİ SONRASI İLK YIL	YOK	OKSURUK+BALGAM		RAL	YOK	YOK
36	ORTA	IDAME	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK
37	ORTA	IDAME	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK
38	ORTA	TEDAVİ SONRASI İLK YIL	VAR	OKSURUK+GÖĞÜS AĞRISI		RAL	YOK	YOK
39	YUKSEK	TEDAVİ SONRASI GEC	VAR	OKSURUK		YOK	YOK	YOK
40	YUKSEK	TEDAVİ SONRASI GEC	VAR	OKSURUK+HİSİLTİ		RAL+RONKUS	YOK	YOK
41	ORTA	IDAME	YOK	OKSURUK+HİSİLTİ		RAL+RONKUS	YOK	YOK
42	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK
43	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK	SOLNSES AZALMASI+R		YOK	YOK
44	ORTA	KONSOLIDASYON	YOK	OKSURUK+BALGAM		RAL+RONKUS	YOK	YOK
45	ORTA	İNDUKSİYON	VAR	OKSURUK+GÖĞÜS AĞRISI		RAL	YOK	YOK
46	ORTA	IDAME	YOK	OKSURUK+BALGAM		RAL	YOK	YOK
47	YUKSEK	İNDUKSİYON	VAR	OKSURUK		YOK	YOK	YOK
48	ORTA	IDAME	VAR	OKSURUK+HİSİLTİ		RAL	YOK	YOK
49	ORTA	IDAME	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK
50	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK		RAL	VAR	YOK
51	ORTA	IDAME	YOK	OKSURUK+BALGAM		RAL	YOK	YOK
52	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK+BALGAM		YOK	YOK	YOK
53	YUKSEK	IDAME	YOK	OKSURUK+BALGAM		RAL	YOK	YOK
54	ORTA	TEDAVİ ÖNCESİ	VAR	OKSURUK		RAL	YOK	YOK

	dirlemebulguları	sok	eksistem	dik	o2gerekşin mi	mekanükve rtilasyon	kaynak	profilaksi
28	YAYGIN	YOK	MULTI ORGAN YETM	YOK	VAR	YOK	TOPLUM	YOK
29	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
30	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
31	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
32	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
33	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
34	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
35	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
36	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
37	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
38	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
39	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
40	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
41	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
42	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
43	LOKALIZE	YOK	KCFT BOZUKLUGU	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
44	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
45	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
46	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
47	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
48	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
49	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
50	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	HASTAN	YOK
51	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
52	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
53	LOKALIZE	YOK	KCFT BOZUKLUGU	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
54	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK

	gröfbulgular	btbulgular	waters	bk	hb	ph	ans	ams	kültüralmayyer
28	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	124000,0	9,80	116000,0	,00	,00	.
29	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	5400,00	11,80	582000,0	3200,00	200,00	.
30	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3300,00	9,40	185000,0	1250,00	66,00	.
31	LOKALIZE+YAMA+PLEVRAL EFF	CEKILMEDI	CEKILMEDI	600,00	7,90	16000,00	100,00	,00	KAN
32	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	1400,00	11,40	292000,0	350,00	200,00	.
33	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	18400,00	15,00	147000,0	13000,00	1800,00	.
34	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	200,00	10,00	120000,0	50,00	,00	.
35	LOKALIZE+YAMA	NODULER+KAVITE	SINUZIT	8100,00	13,00	254000,0	4600,00	1800,00	.
36	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2400,00	8,10	78000,00	720,00	240,00	.
37	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3100,00	11,40	210000,0	1426,00	120,00	.
38	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	SINUZIT	10100,00	12,60	268000,0	5200,00	100,00	.
39	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	SINUZIT	8800,00	12,90	258000,0	4800,00	880,00	.
40	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	7800,00	13,40	218000,0	4900,00	580,00	.
41	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	5200,00	12,20	168000,0	3500,00	520,00	.
42	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	8200,00	10,80	278000,0	5800,00	640,00	.
43	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	600,00	7,90	42000,00	20,00	,00	.
44	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3300,00	11,70	169000,0	1900,00	330,00	.
45	LOKALIZE+YAMA	PLEVRAL KALINLASM	CEKILMEDI	600,00	8,70	125000,0	100,00	,00	.
46	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3700,00	11,30	217000,0	2000,00	750,00	.
47	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	10100,00	10,30	298000,0	8000,00	780,00	.
48	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2000,00	9,10	390000,0	400,00	800,00	.
49	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	5900,00	13,90	317000,0	4600,00	220,00	.
50	LOKALIZE+YAMA+PLEVRAL EFF	CEKILMEDI	CEKILMEDI	100,00	8,40	26000,00	,00	,00	.
51	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3100,00	11,80	181000,0	2700,00	200,00	.
52	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	SINUZIT	4600,00	8,80	66000,00	2200,00	150,00	.
53	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	4500,00	11,00	191000,0	3100,00	,00	.
54	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2300,00	3,40	120000,0	150,00	,00	.

	m.o	gcsf	sonaldıght	ilaçlar	birdeda visi	ampirikanti fungal	ilaçmodifik asyonu	eklenenilaç
28		YOK	.	KARBA+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
29		YOK	MTX	SEPTRIAKSON	YOK	YOK	VAR	TMP+MAKR
30		VAR	STEROID	KARBA+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
31	klebsiella pnemon	VAR	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO	YOK	YOK	YOK	YOK
32		VAR	MTX	TEKLI ORAL	BETA2	YOK	YOK	YOK
33		VAR	STEROID	İKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
34		VAR	MTX	KARBA+AMİK+GLİKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
35		VAR	.	KARBA+AMİK+TMP+MAKR	YOK	VAR	VAR	GLİKO
36		VAR	MTX	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
37		VAR	MTX	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
38		VAR	.	İKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
39		YOK	.	SEPTRIAKSON+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
40		YOK	.	SEPTRIAKSON+MAKR	BETA2	YOK	YOK	YOK
41		VAR	MTX	TEKLI ORAL	BETA2	YOK	YOK	YOK
42		VAR	MTX	SEPTRIAKSON+MAKR+TMP	YOK	YOK	YOK	YOK
43		VAR	STEROID	KARBA+AMİK+GLİKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
44		VAR	MTX	İKILI ORAL	BETA2	YOK	YOK	YOK
45		VAR	STEROID	KARBA+AMİK	YOK	YOK	VAR	AMPB+TMP+MAKR
46		VAR	MTX	İKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
47		YOK	STEROID	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK
48		VAR	MTX	KARBA+AMİK+GLİKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
49		VAR	MTX	İKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
50		YOK	.	KARBA+AMİK	YOK	YOK	VAR	AMPB+GLİK+TMP
51		YOK	MTX	İKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
52		VAR	STEROID	KARBA+AMİK	YOK	YOK	VAR	AMPB+TMP+MAKR
53		YOK	MTX	TEKLI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
54		YOK	.	SEPTAZİDİM+AMİK	YOK	YOK	YOK	YOK

	ateşkontrolli	ateşkontrols irresi	tedavisi resi	kontrolbk	kontrolans	nötrop erüdüç almesil	cerrahi	certuru	tedaviyea ra	pulmonerolaynpro gnozu	lösemihprogn ozu
28	ATESİ YOK	.	14,00	25000,00	.	,00	YOK		5,00	TAM DUZELME	EXITUS
29	VAR	5,00	10,00	3800,00	2500,00	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
30	VAR	2,00	10,00	4700,00	2500,00	.	YOK		12,00	TAM DUZELME	REMİSYON
31	VAR	3,00	15,00	2000,00	600,00	3,00	YOK		17,00	TAM DUZELME	REMİSYON
32	ATESİ YOK	.	7,00	4300,00	1050,00	.	YOK		,00	TAM DUZELME	REMİSYON
33	VAR	1,00	10,00	6700,00	4600,00	.	YOK		8,00	TAM DUZELME	REMİSYON
34	VAR	2,00	12,00	5400,00	540,00	3,00	YOK		12,00	TAM DUZELME	REMİSYON
35	ATESİ YOK	.	14,00	.	.	.	VAR	bronkoscopi acik a	14,00	SEKEL	REMİSYON
36	VAR	3,00	10,00	2700,00	810,00	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
37	VAR	3,00	10,00	2700,00	1350,00	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
38	VAR	2,00	10,00	.	.	.	YOK		.	TAM DUZELME	REMİSYON
39	VAR	3,00	10,00	.	.	.	YOK		.	TAM DUZELME	REMİSYON
40	VAR	2,00	14,00	8000,00	4500,00	.	YOK		.	TAM DUZELME	REMİSYON
41	ATESİ YOK	.	14,00	.	.	.	YOK		21,00	TAM DUZELME	REMİSYON
42	VAR	2,00	14,00	4600,00	2800,00	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
43	VAR	2,00	10,00	1000,00	540,00	2,00	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
44	ATESİ YOK	.	11,00	.	.	.	YOK		11,00	TAM DUZELME	REMİSYON
45	VAR	10,00	14,00	3400,00	1700,00	5,00	YOK		12,00	TAM DUZELME	REMİSYON
46	ATESİ YOK	.	14,00	.	.	.	YOK		8,00	TAM DUZELME	REMİSYON
47	VAR	3,00	10,00	9100,00	4800,00	.	YOK		8,00	TAM DUZELME	REMİSYON
48	VAR	2,00	14,00	4000,00	1200,00	2,00	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
49	VAR	2,00	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
50	VAR	10,00	21,00	2000,00	900,00	8,00	VAR	plevral sıvı bosal	30,00	TAM DUZELME	REMİSYON
51	ATESİ YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
52	VAR	10,00	20,00	5800,00	2900,00	.	YOK		16,00	TAM DUZELME	REMİSYON
53	ATESİ YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
54	VAR	3,00	14,00	2500,00	1200,00	3,00	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON

	hastano	yas	cins	lösemiti pi	alttipi	tedavi protoköli	remisyon zamanı	genetik anomalı	hastalığ durumu	komplıkasyonları
55	46,00	3,50	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
56	47,00	1,50	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
57	48,00	16,00	kız	ALL	L2	ALLBFM90	33.GÜNDE		REMİSYON	BHR
58	49,00	5,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM90	15.GÜNDE		NONREMİSYON	PNOMONİ+BHR
59	49,00	5,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM90	15.GÜNDE		REMİSYON	LOBERPNO MONİ
60	50,00	7,00	erkek	ALL	L3	SJUDEALL	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
61	51,00	15,00	kız	AML	M2	HACETTEPEAML	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
62	52,00	15,00	kız	AML	M3	AMLBFM93	33.GÜNDE		REMİSYON	ARDS
63	53,00	3,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
64	54,00	9,00	erkek	AML	M4	AMLBFM98	15.GÜNDE	t(8,21)	NONREMİSYON	PNOMOTORAKS
65	54,00	9,00	erkek	AML	M4	AMLBFM98	15.GÜNDE	t(8,21)	REMİSYON	İNVAZİVFUNGAL AKC ENF
66	55,00	4,50	erkek	ALL	.	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
67	55,00	4,50	erkek	ALL	.	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
68	56,00	5,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE	trizomi8	REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
69	56,00	5,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE	trizomi8	REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
70	57,00	6,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE	t(9,22)	REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
71	58,00	11,00	erkek	ALL	L2	ALLBFM95	33.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
72	59,00	1,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
73	60,00	1,00	erkek	AML	M5	AMLBFM98	33.GÜNDE	trizomi21	NONREMİSYON	BRONKOPNOMONİ
74	61,00	4,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	ARDS
75	62,00	3,50	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		NONREMİSYON	BRONKOPNOMONİ
76	63,00	2,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONİ+BHR
77	64,00	4,00	erkek	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONİ+BHR
78	65,00	3,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	33.GÜNDE	t(4,11)	REMİSYON	BRONKOPNOMONİ
79	66,00	7,00	kız	ALL	L1	ALLBFM95	15.GÜNDE		REMİSYON	PNOMONİ+BHR

	risk grubu	tedavi aşaması	ates	septom	fm	tasipne	siyanoz
55	ORTA	TEDAVİ SONRASI GEC	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
56	YUKSEK	KONSOLIDASYON	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
57	ORTA	TEDAVİ SONRASI GEC	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RONKUS	YOK
58	ORTA	TEDAVİ ÖNCESİ	VAR	OKSURUK+DISPNE		RAL+RONKUS	VAR
59	ORTA	İNDUKSİYON	VAR	OKSURUK		RAL	YOK
60	YUKSEK	İDAME	VAR	OKSURUK		RAL	YOK
61	YUKSEK	İDAME	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
62	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	DISPNE		RAL	VAR
63	ORTA	KONSOLIDASYON	YOK	OKSURUK		RAL	YOK
64	YUKSEK	İNDUKSİYON	YOK	YOK	SOLNSES AZALMASI	YOK	YOK
65	YUKSEK	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK		RAL	YOK
66	ORTA	KONSOLIDASYON	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
67	ORTA	KONSOLIDASYON	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
68	YUKSEK	İDAME	YOK	OKSURUK+BAL GAM		YOK	YOK
69	YUKSEK	İDAME	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
70	ORTA	TEDAVİ SONRASI İLK YIL	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL	YOK
71	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK+DISPNE		RAL	VAR
72	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK		RAL	YOK
73	YUKSEK	İNDUKSİYON	VAR	OKSURUK		RAL	YOK
74	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK+DISPNE		RAL	VAR
75	ORTA	TEDAVİ ÖNCESİ	VAR	OKSURUK		RAL	YOK
76	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK		RAL+RONKUS	YOK
77	ORTA	TEDAVİ SONRASI İLK YIL	YOK	OKSURUK+BAL GAM		RAL+RONKUS	YOK
78	ORTA	KONSOLIDASYON	VAR	OKSURUK+DISPNE		RAL	YOK
79	ORTA	İDAME	YOK	OKSURUK		RAL+RONKUS	YOK

	dirlemebulgulari	sok	eksistem	dik	o2gerek sin mi	mekanikwe rtilasyon	kaynak	profilaksi
55	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
56	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
57	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	.	YOK
58	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	HASTAN	YOK
59	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	YOK
60	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
61	BILATERAL LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
62	YAYGIN	VAR	KCFT BOZUKLUGU	VAR	VAR	YOK	HASTAN	YOK
63	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
64	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	.	YOK
65	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
66	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
67	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
68	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
69	BILATERAL LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR
70	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
71	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	HASTAN	VAR
72	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
73	BILATERAL LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
74	YAYGIN	VAR	MULTI ORGAN YETM	VAR	VAR	VAR	HASTAN	VAR
75	LOKALIZE	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
76	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	HASTAN	VAR
77	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	YOK
78	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	VAR	YOK	HASTAN	VAR
79	YAYGIN	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK	TOPLUM	VAR

	grafibulgulari	btulgulari	waters	bk	hb	ph	ans	ams	kültüralmarcyer
55	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	SINUZIT	7500,00	12,60	337000,0	3500,00	300,00	.
56	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	12600,00	9,00	172000,0	9800,00	.00	.
57	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	7000,00	14,00	245000,0	5000,00	140,00	.
58	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2400,00	11,30	325000,0	1600,00	.00	.
59	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2100,00	10,90	39000,00	1200,00	.00	.
60	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	6700,00	8,80	340000,0	4100,00	.00	.
61	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	5200,00	11,20	120000,0	2600,00	520,00	.
62	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	500,00	9,50	90000,00	.00	.00	KAN
63	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	14400,00	13,60	166000,0	10200,00	560,00	.
64	PNOMOTORAKS	CEKILMEDI	CEKILMEDI	1700,00	8,40	10000,00	1000,00	.	.
65	LOKALIZE+YAMA	NODULER+KAVITE	CEKILMEDI	300,00	7,90	78000,00	.00	.00	BALGAM
66	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	SINUZIT	1500,00	6,90	66000,00	750,00	30,00	.
67	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	4000,00	7,60	129000,0	2000,00	500,00	.
68	DIFFUZ+INTERSTSYEL	FIBROTIK	CEKILMEDI	2500,00	12,60	275000,0	1500,00	400,00	.
69	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	1800,00	11,50	192000,0	1300,00	350,00	.
70	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	6200,00	14,00	270000,0	2600,00	2480,00	.
71	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	700,00	8,20	33000,00	100,00	.00	.
72	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	700,00	10,30	66000,00	300,00	.00	.
73	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	500,00	9,10	8000,00	.00	.00	KATETER+KAN
74	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	300,00	9,60	11000,00	.00	.00	KATETER+KAN
75	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	14300,00	9,70	17000,00	3500,00	1430,00	.
76	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	3500,00	9,40	300000,0	1750,00	350,00	.
77	NORMAL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	6400,00	11,70	358000,0	3800,00	960,00	.
78	DIFFUZ+INTERSTSYEL	CEKILMEDI	CEKILMEDI	2900,00	11,60	243000,0	580,00	290,00	.
79	LOKALIZE+YAMA	CEKILMEDI	CEKILMEDI	6900,00	10,60	429000,0	4700,00	.00	.

	m.o	gcsf	sonaldığıkt	ilaçlar	birte davis	ampirikanti fungal	ilaçmodifikasyonu	eklenenilaç
55		YOK	.	TEKLI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
56		YOK	STEROID+MTX	IKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
57		YOK	.	.	BETA2	YOK	YOK	YOK
58		YOK	.	IKILI ORAL	BETA2	YOK	YOK	YOK
59		YOK	STEROID	PIPERASILIN+NETILMISIN+GLIKO	YOK	YOK	VAR	TMP+MAKR
60		YOK	STEROID+MTX	TEKLI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
61		YOK	CYCLO	TEKLI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
62	e.coli	VAR	MTX	KARBA+AMIK	YOK	YOK	VAR	AMPB
63		VAR	.	IVTMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
64		YOK	.	.	YOK	YOK	YOK	.
65	Candida kefyr	VAR	STEROID	KARBA+AMIK+GLIKO	YOK	VAR	VAR	CASPOFUNGİN
66		VAR	.	KARBA+AMIK+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
67		VAR	.	IKILI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
68		YOK	MTX	TEKLI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
69		YOK	MTX	KARBA+AMIK+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
70		YOK	.	TEKLI ORAL	YOK	YOK	YOK	YOK
71		VAR	STEROID	KARBA+AMIK	YOK	YOK	VAR	AMPB+GLİK+TMP
72		VAR	STEROID	KARBA+AMIK+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
73	klebsiella pneumon	VAR	.	KARBA+AMIK	YOK	VAR	VAR	TMP+MAKR
74	klebsiella pneumon	VAR	MTX	KARBA+AMIK+GLIKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	VAR	AMPB
75		YOK	.	KARBA+AMIK+TMP+MAKR	YOK	YOK	YOK	YOK
76		YOK	.	KARBA+AMIK+TMP+MAKR	BETA2	YOK	YOK	YOK
77		YOK	MTX	TEKLI ORAL	BETA2	YOK	YOK	YOK
78		VAR	STEROID	KARBA+AMIK+GLIKO+TMP+MAKR	YOK	YOK	VAR	AMPB
79		YOK	MTX	KARBA+AMIK+TMP+MAKR	BETA2	YOK	YOK	YOK

	ateşkontrolü	ateşkontrolü üresi	tedavisi resi	kontrolbk	kontrolans	nötropenidizalmesi	cerrahi	certuru	tedaviyea ra	pulmonerolaymprognozu	lösemiprognozu
55	ATESI YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		.	TAM DUZELME	REMİSYON
56	ATESI YOK	.	14,00	9000,00	3000,00	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
57	ATESI YOK	.	7,00	.	.	.	YOK		.	TAM DUZELME	REMİSYON
58	VAR	3,00	10,00	6100,00	3500,00	.	YOK		13,00	TAM DUZELME	REMİSYON
59	VAR	13,00	21,00	11400,00	6000,00	.	VAR	sol alt lobektomi	21,00	SEKEL	REMİSYON
60	VAR	1,00	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
61	ATESI YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
62	VAR	5,00	21,00	1300,00	900,00	4,00	YOK		21,00	TAM DUZELME	REMİSYON
63	ATESI YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
64	ATESI YOK	VAR	toraks tüpü takılm	.00	TAM DUZELME	REMİSYON
65	VAR	11,00	105,00	1100,00	700,00	7,00	YOK		35,00	SEKEL	REMİSYON
66	ATESI YOK	.	10,00	4700,00	2500,00	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
67	ATESI YOK	.	14,00	.	.	.	YOK		8,00	TAM DUZELME	REMİSYON
68	ATESI YOK	.	14,00	.	.	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
69	ATESI YOK	.	10,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON
70	ATESI YOK	YOK		.00	TAM DUZELME	REMİSYON
71	VAR	8,00	14,00	9300,00	4500,00	5,00	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
72	VAR	4,00	10,00	5000,00	2500,00	3,00	YOK		12,00	TAM DUZELME	REMİSYON
73	VAR	2,00	22,00	500,00	100,00	4,00	YOK		24,00	TAM DUZELME	REMİSYON
74	YOK	.	12,00	.	.	.00	YOK		12,00	EKITUS	EKITUS
75	VAR	14,00	2,00	5700,00	1200,00	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
76	VAR	2,00	14,00	6700,00	3350,00	.	YOK		14,00	TAM DUZELME	REMİSYON
77	ATESI YOK	.	7,00	.	.	.	YOK		.	TAM DUZELME	REMİSYON
78	VAR	9,00	21,00	9000,00	4500,00	.	YOK		23,00	TAM DUZELME	REMİSYON
79	ATESI YOK	.	14,00	.	.	.	YOK		10,00	TAM DUZELME	REMİSYON