



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HODGKİN LENFOMA TANILI HASTALARDA TEDAVİYE

SEKONDER PULMONER

GEÇ YAN ETKİLER

Dr. ZEYNEP YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. AYŞE GÜLNUR TOKUÇ

İSTANBUL 2020

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve deneyimleriyle, klinik tecrübeleriyle eğitimimde emeği geçen başta sayın tez hocam Prof. Dr. Ayşe Gülnur Tokuç'a ve tüm saygıdeğer hocalarıma;

Tez çalışmamın planlanmasında ve gerçekleşmesinde fikir ve katkıları ile yardımlarını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Bülent T. Karadağ, Doç. Dr. Ela Erdem Eralp ve Doç. Dr. Yasemin Gökdemir'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	viii
TABLO DİZİNİ	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
1. HODGKIN LENFOMA TARİHÇESİ.....	3
2. HODGKIN LENFOMA EPİDEMİYOLOJİSİ.....	4
3. HODGKIN LENFOMA ETYOLOJİSİ.....	5
A) GENETİK YATKINLIK.....	5
B) ENFEKSİYÖZ ETKENLER.....	5
C) İMMÜNOLOJİK FAKTÖRLER.....	6
4. HODGKIN LENFOMANIN PATOFİZYOLOJİSİ.....	7
5. HODGKIN LENFOMANIN KLİNİĞİ.....	10
6. HODGKIN LENFOMADA LABORATUAR BULGULARI.....	14
7. HODGKIN LENFOMA TANISI.....	16
8. HODGKIN LENFOMA AYIRICI TANISI.....	17
9. HODGKIN LENFOMA EVRELEMESİ.....	18
10. HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİ.....	19
11. HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİNDE GELİŞTİRİLEN YENİ İLAÇLAR.....	22
12. HODGKIN LENFOMADA PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	22
13. TEKRARLAYAN HASTALIK.....	23
14. TEDAVİYE BAĞLI GEÇ DÖNEM YAN ETKİLER.....	23
15. PULMONER GEÇ YAN ETKİLER	25
16. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ	30
GEREÇ VE YÖNTEM	34
BULGULAR.....	37
TARTIŞMA	58

ÖZET VE SONUÇ	64
KAYNAKLAR	66



ÖZET

Giriş: Hodgkin lenfoma, çocukluk çağı kanserlerinin %6 'sını oluşturan, multimodal tedavilerle sağ kalım şansı yüksek bir malignitedir. Günümüzde bu hastalarda tedaviye bağlı geç yan etkilerin erken tanısı ve önlenmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Pulmoner geç yan etkiler de bunlardan biridir. Bleomisin ve mediastinal radyoterapi pulmoner geç yan etkiler açısından bir risk faktörü olabilmektedir.

Amaç: Pulmoner yan etkilerin saptanması ve takibinde en önemli yöntem solunum fonksiyon testleridir. Hastaların solunum fonksiyonları Spirometri, karbon monoksit diffüzyon kapasitesi ve akciğer temizleme indeksi ile değerlendirilebilir. Bazı çalışmalarda akciğer temizleme indeksinin küçük hava yollarını etkileyen hastalıklarda spirometri ve diffüzyon kapasitesinden daha erken bozulduğu bildirilmektedir.

Biz de bu çalışmada Hodgkin Lenfoma nedeniyle tedavi görmüş hastalarda geç dönem pulmoner yan etkilerin olup olmadığını araştırmayı ve bu hastalarda pulmoner disfonksiyonu erken saptamada ve izlemde akciğer temizleme indeksinin karbon monoksit diffüzyon kapasitesi ve spirometriye üstünlüğü olup olmadığını da araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Hodgkin Lenfoma tanısıyla tedavi edilmiş ve tedavi sonrası takipte olan 35 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, hastalık evreleri, histolojik alt grupları, aldıkları tedavilere ait bilgiler hastaların dosyalarının retrospektif olarak taranması ile elde edildi. Akciğer tomografileri değerlendirildi. Pulmoner fonksiyonlarının incelenmesi için Spirometri, karbon monoksit diffüzyon kapasitesi ve akciğer temizleme indeksi kullanıldı. Hastaların değerleri, normal referans değerler ve literatürdeki sınır değerleri ile karşılaştırıldı. Veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan 35 hastanın 24'ü (%68.6) erkek, 11'i(%31.4) kız ve tanı anındaki yaşları 4-18 arasında (median 13) idi. Hastaların tanı sırasında 14'ü (%40) erken evre , 21'i (%60) ileri evredeydi. İleri evre olan hastaların zorlu vital kapasite değeri erken evre hastalara göre anlamlı düşük saptandı. Hastaların 19'u(%54.3) nodüler sklerozan, 14'ü(%40) karışık hücreli ve 2'si (%5.7) nodüler lenfosit predominant hodgkin lenfoma idi. Bu üç histopatolojik alt tipteki hastaların solunum fonksiyon testi sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. B semptomu olan 16 hasta (%45), olmayan 19 hasta(%55) vardı. B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında solunum fonksiyon testi sonuçlarında anlamlı bir farklılık yoktu. Mediastene radyoterapi alan ve almayan hastalar arasında solunum fonksiyon testi sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmadı. Bleomisin kümülatif dozu 60ıu/m2 ve altında

olanlar ile 60 ıu/m2 üzerinde olan hastaların solunum fonksiyonları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bleomisin kümülatif dozu ile zorlu vital kapasite arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon, akciğer temizleme indeksi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Tedavi sırasında akciğer enfeksiyonu geçirenlerin akciğer temizleme indeksi geçirmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastaların spirometrik sonuçlarında 4 hastada, difüzyon kapasitesi değerine göre 10 hastada, total akciğer kapasitesi değerine göre 11 hastada restriktif değişiklikler saptandı. Obstrüktif değişiklik saptanan hasta olmadı. Hastaların akciğer temizleme indeksi ortalaması 7.42 olarak bulundu ve bu değer hastanemizde sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmış olan çalışma ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı. Spirometri ve difüzyon kapasitesi sonuçlarında anormallik saptanan hastalar ile saptanmayanlar arasında akciğer temizleme indeksi değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuç: Onkolojik hastaların takibinde spirometriye ek olarak difüzyon kapasitesi de takipte kullanılmalıdır fakat akciğer temizleme indeksinin akciğer disfonksiyonunu belirlemede diğer solunum fonksiyon testlerine anlamlı bir üstünlüğü yoktur. Hastalarımızda bleomisinin kümülatif dozu ve mediastene radyoterapi alma pulmoner disfonksiyon riskini değiştirmemiştir.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı Hodgkin lenfoma, Akciğer temizleme indeksi, pulmoner geç yan etkiler

ABSTRACT

Introduction: Hodgkin lymphoma is a malignancy with a high chance of survival with multimodal treatments, which accounts for 6% of childhood cancers. Today, many studies are being conducted in these patients for early diagnosis and prevention of late side effects due to treatment. Pulmonary late side effects are one of them. Bleomycin and mediastinal radiotherapy can be a risk factor for pulmonary late side effects.

Objective: The most important method for detecting and monitoring pulmonary side effects is respiratory function tests. Respiratory functions of the patients can be evaluated with Spirometry, carbon monoxide diffusion capacity and lung cleansing index. In some studies, it has been reported that lung clearance index deteriorates earlier than spirometry and diffusion capacity in diseases affecting small airways. In this study, we also aimed to investigate whether late-stage pulmonary side effects were observed in patients treated for Hodgkin Lymphoma and whether the lung clearance index was superior to carbon monoxide diffusion capacity and spirometry in early detection and monitoring of pulmonary dysfunction in these patients.

Materials and Methods: In our clinic, 35 patients who were treated with the diagnosis of Hodgkin Lymphoma and were followed up after the treatment were included in the study. The demographic features of the patients, disease stages, histological subgroups, and information about the treatments they received were obtained by retrospectively scanning the patients' files. Lung tomographies were evaluated. Spirometry, carbon monoxide diffusion capacity and lung cleansing index were used to examine pulmonary functions. The values of the patients were compared with the normal reference values and the limit values in the literature. The data were analyzed statistically.

Results: Twenty-four (68.6%) of the 35 patients who participated in the study were male, 11 (31.4%) were female and their age at the time of diagnosis was between 4-18 (median age: 13). At the time of diagnosis, 14 (40%) were at the early stage and 21 (60%) at the advanced stage. Force vital capacity value of advanced stage patients was found to be significantly lower than early stage patients. Of the patients, 19 (54.3%) were nodular sclerosing, 14 (40%) mixed-cell and 2 (5.7%) nodular lymphocyte pre-dominant hodgkin lymphoma. There was no significant difference between the pulmonary function test results of these three histopathological subtypes. There were 16 patients (45%) with B symptoms and 19 patients (55%) without B symptoms. There was no significant difference in pulmonary function test

results between patients with and without B symptoms. There was no significant difference in the pulmonary function test results between patients who received and did not receive mediastinal radiotherapy. No significant difference was found between the respiratory functions of patients with a bleomycin cumulative dose of 60uu / m² and below and patients over 60uu / m². There was a statistically significant negative correlation between bleomycin cumulative dose and difficult vital capacity, and a statistically significant positive correlation between lung clearance index. Patients who had lung infection during treatment were significantly higher than those who did not have a lung cleansing index. In the spirometric results of the patients, restrictive changes were detected in 4 patients, 10 patients according to the diffusion capacity value, and 11 patients according to the total lung capacity value. There were no patients with obstructive changes. The mean lung cleansing index of the patients was 7.42 and this value was not compared to the study conducted on healthy children in our hospital. No significant difference was found between the patients with an abnormality in the results of spirometry and diffusion capacity and those with undetected pulmonary cleansing index values.

Conclusion: In the follow-up of oncological patients, in addition to spirometry, diffusion capacity should be used in follow-up, but the lung clearing index has no significant superiority to other pulmonary function tests in determining lung dysfunction. The cumulative dose of bleomycin and radiotherapy to mediastinum did not change the risk of pulmonary dysfunction in our patients.

Keywords: Childhood Hodgkin Lymphoma, Lung clearance index, Pulmonary late side effects

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABVD: ADRIAMİSİN, BLEOMİSİN, VİNBİLASTİN, DAKARBAZİN

AML: AKUT MYELOİD LÖSEMİ

DLCO: KARBON MONOKSİT DİFFÜZYON KAPASİTESİ

EBV: EBSTEIN BARR VİRÜSÜ

FEV1: 1. SANİYEDEKİ ZORLU EKSPİRATUAR VOLÜM

FVC: ZORLU VİTAL KAPASİTE

HHV: HUMAN HERPES VİRUS

HL: HODGKIN LENFOMA

HSV: HERPER ZOSTER VİRÜS

IFRT: TUTULMUŞ ALAN RADYOTERAPİSİ

ITP: İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

LCİ: AKCİĞER TEMİZLEME İNDEKSİ

MOPP: VİNKRİSTİN, NİTROJEN MUSTARD, PREDNİZON, PROKARBAZİN

NLPHL: NODÜLER LENFOSİT PREDOMİNANT HODGKIN LENFOMA

PEF: TEPE AKIM HIZI

RSH: REED STEINBERG HÜCRESİ

RT: RADYOTERAPİ

SFT: SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

TLC: TOTAL AKCİĞER KAPASİTESİ

VA/Q: VENTİLASYON/ PERFÜZYON ORAN

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Hodgkin lenfomada tanı anındaki tutulum bölgeleri ve oranları

Tablo 2: Hastaların klinik özellikleri

Tablo 3: Hastaların dökümü ve aldıkları tedaviler

Tablo 4: Histopatolojik alt tipler arasında SFT'lerin karşılaştırılması

Tablo 5: Erken evre ve İleri evre olan hastalar arasında SFT'lerin karşılaştırılması

Tablo 6: B semptomu olan ve olmayan hastaların SFT'lerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Akciğer enfeksiyonu geçiren grup ile geçirmeyenlerin SFT'lerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Sadece ABVD alanlar ile COPP-ABV alanların SFT'lerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Hastaların SFT sonuçları

Tablo 10: Mediastene radyoterapi alan ve almayan hastaların SFT'lerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Hastaların akciğere aldıkları ortalama radyasyon dozu

Tablo 12: Akciğere alınan ortalama radyasyon dozu ile SFT'lerin korelasyonu

Tablo 13: Bleomisin kümülatif dozu 60 IU/m² ve altında olanlar ile 60 IU/m² üzerinde olanların SFT'lerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Hastaların Spirometri, DLCO ve LCI testleri arasındaki korelasyonun incelenmesi

Tablo 15: Hastaların bleomisin kümülatif dozu ve akciğere alınan ortalama radyasyon dozu ile SFT sonuçlarının korelasyonu

Tablo 16: Sağlıklı kontrol grubu ile çalışmamızdaki hastaların LCI değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Çalışmamızdaki hastalardan LCI 7.28'in altında ve üstünde olan 2 grubun SFT'lerinin karşılaştırılması

Tablo 18: Spirometri ve DLCO değeri 80'in altında ve üzerinde olan hastaların LCI değerlerinin karşılaştırılması

GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağında Hodgkin lenfoma , multimodal tedavilerle kür oranı %90'lara kadar ulaşmış bir malinite olup günümüzde tedavi sonrası geç yan etkilerin erken tanı, tedavi ve önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu geç yan etkilerin en önemlileri endokrinolojik, kardiyolojik ve pulmoner yan etkilerdir.

Kemoterapi ve radyoterapi akciğer disfonksiyonuna neden olabilir. Hodgkin lenfomada akciğer parankim tutulumu çok nadiren görülür. Pulmoner disfonksiyon genelde tedaviye sekonderdir veya hastalık sırasında ortaya çıkan enfeksiyonlarla ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda hodgkinde tedavi sonrası pulmoner disfonksiyonlar %8-12 oranında bildirilmektedir(1). Bu disfonksiyonlar tanı yaşı, radyasyon uygulama teknikleri, kemoterapötik ajanların içeriği ve dozu ile ilişkili bulunmuştur(1). Çalışmalarda bleomisine bağlı toksisite oranı %2 - %46 arasında saptanırken(2) bu toksisitenin %1-2 oranında mortal olabileceği ileri sürülmüştür.(3, 4) ABVD tedavisi ve mediastinal ışınlama sonrası 3 yıla kadar pulmoner fonksiyonlarda düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(5). 5 yaşından büyük HL hastalarında yapılan bir çalışmada tedaviden yıllar sonra, hastaların %46'sının eforla dispnesi olduğu ve Total akciğer kapasitesinde (TLC), zorlu vital de (FVC), FEV1'de ve DLCO'da azalma olduğu tespit edilmiş, ayrıca hastaların yarısından fazlasında pulmoner fibrozisin radyografik kanıtına rastlanmıştır.

Bleomisin, Streptomyces verticillus'dan izole edilmiş bir kemoterapötik ajandır. Bleomisin'in en önemli dezavantajı, pulmoner toksisiteye neden olma potansiyelidir. Pulmoner fibrozise ilerleyebilir ve bu durum bleomisin alanların yaklaşık % 10'unda görülür. Bleomisin dozu arttıkça zirve ekspiratuvar akım hızı ve zorlu ekspirasyon ortası akım hızında orta düzeyde azalma tespit edilmiştir (3). Bleomisinin diğer daha az rastlanılan yan etkileri arasında pnömoni ve hipersensitivite pnömonitisi de sayılabilir. Bleomisin kaynaklı akciğer hasarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel nedenlerin oksidatif hasar, bleomisin hidrolaz eksikliği, genetik yatkınlık ve inflamatuvar sitokinler olabileceği düşünülmektedir. Bleomisin kaynaklı kronik akciğer fibrozisi bleomisin hidrolaz aktivitesinin kaybı nedeniyle oluşmaktadır. Bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesi için risk faktörleri arasında kümülatif doz, ilacın bolus olarak verilmesi, ileri yaş, ek oksijene maruz kalma, düşük GFR ve altta

yatan akciğer hastalığının olması sayılabilir (3, 6). Çocukluk çağında sık rastlanmasa da sigara kullanımı da erişkinde bleomisin kaynaklı akciğer hasarını tetikleyebilir. Eş zamanlı radyoterapi maruziyeti de pulmoner toksisite riskini artırır. Radyoterapi sonrası özellikle restriktif değişikliklerin bir göstergesi olan total akciğer volumleri ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) %60'a yakın oranda düşer (7) Radyoterapinin bir başka hasar mekanizması ise kapiller endotel hücrelerinde neden olduğu direkt hasardır. Bu kapiller endotel hücrelerindeki hasar sonucu bazı inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bu moleküller septal fibroblastlar üzerinden kollagen yapımını artırır ve pulmoner fibrozis meydana gelir. Alveollerde biriken eksüda karakterindeki maddeler akciğerin majör fonksiyonu olan oksijen karbondioksit değişimini bozar. Alveol duvarında mononükleer hücreler, makrofaj ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücreler birikimi alveol hücrelerinde diffüz hasara yol açar (8).

Görüntüleme yöntemleri pulmoner geç yan etkileri göstermede sınırlıdır. Yapılan bir çalışmada akciğer grafileri normal olan hastaların %30'unda rasyasyon kaynaklı restriktif değişiklik olduğu gösterilmiştir(9).

Pulmoner yan etkilerin saptanması ve takibinde en önemli yöntem solunum fonksiyon testleridir. Hastaların solunum fonksiyonları Spirometri, karbon monoksit diffüzyon kapasitesi (DLCO) ve akciğer temizleme indeksi (LCI) ile irdelenebilir. LCI testinin küçük hava yollarını etkileyen hastalıklarda spirometri ve diffüzyon kapasitesinden daha erken bozulduğu bildirilmektedir.

Biz de bu çalışmamızda Hodgkin Lenfoma nedeniyle tedavi görmüş hastalarımızda uzun dönemde solunum fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğini araştırmayı ve bu hastalarda pulmoner hasarı saptamada LCI'nın DLCO ve Spirometreye olan üstünlüğü olup olmadığını da araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.HODGKİN LENFOMA TARİHÇESİ

Hodgkin Lenfoma tarihinde ilk kez 1832 yılında İngiliz patoloğ Thomas Hodgkin tarafından tanımlanmıştır (10). 1865’de ise Samuel Wilks, Thomas Hodgkin’in hastalarına benzer hastaları olduğunu raporlayarak bu tabloya Hodgkin Lenfoma adını veren kişi olmuştur. 1898 yılında Carl Sternberg ve 1902 yılında Dorothy Reed tarafından yapılan ortak çalışma sonucu Hodgkin Lenfoma için tipik olan ve Reed-Sternberg hücreleri olarak bilinen çok nükleuslu büyük hücreler tanımlanmıştır. Seif ve Spriggs ise 1967 yılında sitogenetik araştırmalar sonucu bu malign hücrelerin klonal orjinli olduğunu kanıtlamışlardır(11)

1902 yılında Pusey, X ışınlarının bulunmasından 6 sene gibi kısa bir süre sonra Hodgkin hastalığının radyoterapiye hassas olduğunu öne sürmüştür. Pusey radyasyon tedavisinin faydalarının anlamlı olduğunu fakat bu tedavinin yararının geçici olduğunu farkettikten sonra bilim dünyası lenfoma tedavisinde yeni arayışlara geçmiştir. 1940’ların başına kadar bazı insan kanserlerinde kullanılan ve ‘Fowler’in solüsyonu’ olarak bilinen, arsenik içeren bir ilaç dışında tedavide kullanılan güçlü bir kemoterapötik ajan ne yazık ki mevcut değildi. 1943 yılında HL tanılı bir kadın hastaya ilk kez nitrojen mustard gūnaşırı verildi ve ateşinin düşmesi, lenf bezlerinin küçülmesi gibi tedaviye etkileyici bir şekilde yanıt alındı(12). Böylece nitrojen mustard tarihinde HL tedavisinde kullanılan ilk sistemik kemoterapi ajanı olmuştur (13). Sonraki iki dekatta kemoterapötiklerle yapılan çalışmalar sonucunda MOPP (vinkristin, nitrojen mustard, prednizon, prokarbazin) tedavisi güvenli, etkin bir tedavi olarak kullanılmaya başlansa da ilerleyen zamanlarda bu rejimin akut myeloid lösemi ve gonadal toksisite gibi önemli yan etkilerinin olduğu görülmüştür. MOPP tedavisi sonrası yan etki olarak infertilite ve akut myeloid lösemi vakalarının görülmesi üzerine bu yan etkileri minimum düzeye indirmek için bilimsel araştırmalar sürekli devam etmiş ve sonunda ABVD (Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin) tedavisi bilim insanları tarafından kabul görmüştür. ABVD protokolü uygulanmaya başlandıktan sonra bu hastaların izleminde ilerleyen dönemlerde kardiyak ve pulmoner yan etkiler gözlenmiştir. Hodgkin lenfomada uygulanan bu kombine tedaviler, özellikle Antrasiklinlerin ve radyoterapinin kombine kullanımının yaygınlaşması yüksek kür oranları ile ilişkili olduğundan hastalığındaki yüksek yaşam oranları nedeniyle günümüzde kemoterapiye ve radyoterapiye bağlı yan etkileri azaltmak üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bu uzun dönem yan etkiler hastalıkla ilgili kaygıları artırmaktadır. HL

araştırmacıların çalışmaları neticesinde 1970'lerin sonlarından itibaren çocuklarda başarılı bir şekilde tedavi edilebilen bir hastalıktır. Uzun dönem yan etkilerden kaçınmak için günümüzde pediatrik vakalarda alkileyicilerin kullanımının sınırlandırılması ve kemoterapi sikluslarının sayı ve içeriğinin bireysel risklere göre revize edilmesi tartışılmaktadır. Hodgkin lenfomanın pediatrik yaş grubunun tedavisindeki hedef yüksek kür oranlarının korunmasıyla eş zamanlı olarak toksisite bulgularını minimize etmeye odaklanmak olmalıdır(14).

2.HODGKİN LENFOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Klasik Hodgkin lenfoma özellikle 15-35 yaş arasındaki çocuk ve genç erişkinlerde çok yaygın olarak görülen bir malignitedir. Her yıl yaklaşık 9000 insanı etkiler (15).Tüm lenfomaların %25-40'ını ve çocukluk çağındaki malignitelerin ise %5-%6sını oluşturur(16). İkizlerde ve birinci derece akrabalarda Hodgkin lenfoma olan kişilerde Hodgkin Lenfoma insidansı anlamlı olarak artmış olup yıllık insidansı 1-10/100.000'dir(17).

HL'nın yıllık insidansı Amerikada ve İngilterede sırasıyla 100.000'de 2.8 ve 2.4 olarak bildirilmiştir. Hodgkin Lenfoma çocukluk çağında erkeklerde kızlardan 3 kat fazla görülür. 2015'de Mısır'da 59 hastada yapılan bir çalışmada rın %78'inin >5yaş %22'sinin ise <5 yaş olduğu gösterilmiş olup E:K oranı 1.7:1 olarak belirtilmiştir(16). Yine aynı çalışmada hastalar Hodgkin Lenfoma sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde adolesan ve gençlerde daha yaygın olup gelişmekte olan ülkelerde ve gelişmemiş ülkelerde çocuklardaki oranın arttığına değinilmiştir(16). 1970'li yılların sonlarından itibaren Hodgkin lenfoma başarılı bir şekilde tedavi edilmekte olup ilk piki 15-30 yaşta , ikinci piki 50 yaşından sonra olduğu bildirilmiştir. Şuanda HL tanısı konulan hastalar %80 oranında başarılı bir şekilde tedavi edilemektedirler(15). Çocuklarda lenfoma kalabalık ailelerde ve buna ek olarak sosyo ekonomik düzeyi düşük toplumlarda artma eğilimindedir. Bu hastalığın tüm dünyada son otuz yılda görülme sıklığında artış olduğu bildirilmiştir (10).

3. HODGKİN LENFOMANIN ETYOLOJİSİ

HL'nin etyolojisinin çoğunlukla idiopatik olduğu düşünölmekle beraber etyolojisinde rol alan risk faktörlerini immünolojik bozukluklar, enfeksiyöz etkenler ve genetik eğilim olmak üzere 3 alt kategoride inceleyebiliriz. Bu alt başlıklar aşağıda detaylı olarak anlatılmıştır(7).

A)Genetik Yatkınlık

Yapılan araştırmalar sonucunda hastalar incelendiğinde HL'nin göröldüğü ailede genellikle başka bireylerde de hastalık görölməsi araştırmacılara bu hastalıkta genetik bir eğilimin olabileceğini düşöndürmektedir. Çok sayıda vakada HL saptanan ailelerde HLA grubundan B5, A1, B8 ve B18 alt tiplerinin sık göröldüğü, monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha sık görölməsi bu hastalığın genetik eğiliminin olduğı fikrini daha da güçlendirmiştir(15). Ailesel Hodgkin lenfoma tüm vakaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır(7, 18).

B)Enfeksiyöz Etkenler

HL epidemiyolojik olarak incelendiğinde hastalığın etyolojisinin tanı yaşına göre farklılık gösterdiği ve etyolojide tanı yaşının bir ipucu olabileceğı düşünölmektedir. Özellikle genç erişkin tipte enfeksiyon etkenlerine gecikmiş maruziyetin HL'nin meydana gelmesi için risk oluşturduğu belirtilmiştir. Özellikle Epstein Barr Virüs (EBV) ile HL arasında 30 yıldan fazladır bilinen bir ilişki mevcut olup EBV, HL için risk faktörü kabul edilmektedir. EBV uzun yıllardır bilindiğı gibi lenfotropik bir virüs olup sadece HL ile değil Burkitt lenfoma, AIDS ilişkili lenfoma ve nazofarinks karsinomu ile de ilişkisi gösterilmiş bir virüstdür. EBV'nin Hodgkin lenfoma gelişmesini kolaylaştırıcı etkisinin nedeni tam olarak aydınlatılabilmiş değildir fakat EBV'nin HL ile birliktelik göstermesi epidemiyolojik ve serolojik çalışma ile kanıtlanmıştır. T hücrelerinin patogeneizde rol oynayabileceğini öne süren görüşler mevcuttur(17). Dünya sağlık örgütü(DSÖ)'ne göre HL; 4 subgrup içeren Klasik tip ve Nodüler lenfosit predominant HL olarak 2 gruba ayrılmıştır ve DSÖ EBV'nin daha çok klasik tip HL'da pozitif saptandığını nodüler lenfosit predominant HL'da genellikle negatif olduğunu belirtmiş olmasına rağmen Chang ve arkadaşlarının Vietnamlı

çocuklarda yaptığı bir çalışmada Nodüler lenfosit predominant HL'nın da EBV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2006 yılında Brezilya'da 7 adet Nodüler lenfosit predominant HL ve 83 adet klasik tip HL olmak üzere toplam 90 HL hastası üzerinde yapılmış olan bir çalışmada ise EBV enfeksiyonu oranı %86.7 olarak tespit edilmiş. 7 adet nLPHL hastasının hiçbirinde EBV enfeksiyonu pozitif saptanmamış. Buna karşın 83 adet klasik HL hastasının 78'inde EBV enfeksiyonu pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada EBV enfeksiyonu ile Klasik tip HL'nın ilişkili olduğu gösterilmiş olup Nodüler lenfosit predominant tip HL ile EBV ilişkisi net olarak gösterilememiştir. Yapılan diğer bir çalışmada 15-34 yaş arasındaki enfeksiyöz mononükleoz geçiren bir hasta popülasyonunda HL gelişim riski belirgin olarak artmış bulunmuş ve bu artmış riskin 20 sene gibi uzun bir dönem devam ettiği gösterilmiştir(19). EBV genomu teşhis esnasında veya tekrarlayan hastalıkta bulunabilir ve bu oranın yapılan çalışmalarda %20-%80 arasında olabileceği gösterilmiştir. EBV'ye bağlı HL gelişme sıklığı histopatolojik alt tip, cinsiyet, yaş, etnik köken ve sosyoekonomik statü ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 15 yaş altı çocuklarda ve 50 yaş üstündeki bireylerde EBV ile ilişkili HL sıklığının arttığı gösterilmiştir. EBV ile enfekte RSH'leri Latent Membran Protein 1, Latent Membran Protein 2A, Epstein Barr Nükleer Antijen-1 (EBNA-1) salgırlar. LMP1, bcl 2 (apoptozisi engelleyen gen) ekspresyonunu arttırarak B hücrelerini hücre ölümünden korumaktadır.

EBV dışında HIV virüsü ile yaşayan hastalarda da HL gelişim riski artmaktadır. Buna katkıda bulunan faktörler arasında sürekli bir immün aktivasyondan kaynaklanan artmış B hücre üretim döngüsü, sitokin deregülasyonu, HHV-8 ve EBV gibi diğer onkogenik virüslerin de bulunması sayılabilir(20). HIV enfeksiyonu altında HL gelişmesi durumunda sağ kalım süresi kısadır(21).

C) İmmünolojik Faktörler

Hodgkin Lenfoma'lı hastalarda immünolojik fonksiyonlarda bozukluklar sıkça rastlanılan bir durumdur. Primer immün yetmezliği olan hastalarda lenfoma ve diğer sekonder malignitelerin gelişme ihtimali topluma göre yüksektir. 2019'da yayınlanan ve İtalya'nın Brescia kentinde 690 primer immünyetmezliği olan hasta üzerinde ya-

pılmış olan ve hastaların karşı karşıya olduğu onkolojik riski araştırmayı hedefleyen bir çalışmada 25 hastanın 33 farklı tümör geliştirdiği gösterilmiştir(22). Bu tümörler içinde hematolojik malignitelerin, özellikle Non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfomanın yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir(22). Tanyıldız ve arkadaşlarının yaptığı ve 2016'da yayınlanan başka bir çalışmada ise primer immünyetmezliği olan hastaların sekonder malignite geliştirme oranı %4 olarak bulunmuş ve bu oran toplumdaki bireylere göre anlamlı yüksek saptanmıştır(23). Tanyıldız ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ataksi Telenjektazi ve Nijmegen Breakage sendromu gibi kromozom kırıkları ile ilişkili immünyetmezliklere sekonder lenfoma gelişme ihtimalinin topluma göre 250 kat yüksek olduğuna değinilmiştir(23). Aynı çalışmada primer immünyetmezliği olan hastalarda gelişen HL'nın primer HL'dan daha erken yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Primer immün yetmezliği olan hastaların erken yaşta kaybedilmesinin önemli nedenlerinden birisi de geliştirilen sekonder malignitelerdir(23). Primer immün yetmezlik sendromlarına ek olarak immünosupresif tedavi verilen hastalarda, böbrek ve karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda ve AIDS dahil çeşitli edinsel immünsupresyon olan bireylerde ve herhangi bir nedenle steroid kullanan hastalarda Hodgkin lenfoma ve çeşitli malign lenfomalar artmış oranlarda görülmektedir(23). HL'de bazı tipik klinik bulguların malign hücrelerinin salgıladıkları sitokinler ve büyüme faktörleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler sistemik B semptomlarından, eozinofil yüksekliğinden, immün yetmezlik, trombositoz ve fibrozisten sorumlu tutulmuştur. IL-5 seviyesi yüksekliği eozinofiliyi, TNF alfa fibrozisi, IL-6 ise B semptomları gibi sistemik semptomların meydana gelmesini uyarır(7).

4. HODGKİN LENFOMANIN PATOFİZYOLOJİSİ

Hodgkin hastalığının histolojik tanısı biyopsi ile lenfositler, histiositler, granülositler, eozinofiller, plazma hücreleri ve fibroblastlardan oluşan hücre topluluğunda RSH'nın görülmesi ile konulur(15). HL için tanısız olan RSH büyük, binükleer veya çok çe-

kirdekli olabilir, RSH'lerinin nukleolusları makronukleolus görünümündedir(24). Klasik RSH'den ayırt edilemeyen hücreler bazı inflamatuvar ve malign hastalıklarda görülebilir. Bu hastalıklar arasında EBV enfeksiyonu, dilantin bağımlı lenfadenopati, NHL, Lenfomatoid papüllosiz ve melonama sayılabilir(8). Tanı esnasında tümör kitlesinin %0.03-3'ü hastalığa özgün malign hücreler tarafından meydana getirilir(8). HL'nin malign hücreleri RSH veya laküner hücre, mumya hücresi ve Popcorn hücre gibi Reed Sternberg hücrelerinin morfolojik varyantlarıdır(24).

1966 yılında Güney Amerika'da "Rye sınıflaması" ile HL dört sınıfa ayrılmıştır. 1994 yılında uluslararası lenfoma çalışma grubu sınıflamayı, biyolojik, klinik, immünofenotipik özelliklere göre "REAL sınıflaması" olarak yenilemişlerdir. Yeni "WHO sınıflaması" da REAL sınıflamasından patent almıştır. Bu sınıflamada HL'yi klasik HL ve nodüler lenfosit predominant HL olarak iki gruba ayırmıştır(25).

Rye sınıflandırması(7)

- “1) Lenfositten zengin (LR)
- 2) Nodüler sklerozan (NS)
- 3) Karışık hücreli (MC)
- 4) Lenfositten fakir (LD)”

WHO sınıflandırması (7)

- “1) Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma (nLPHL)
- 2) Klasik HL
 - a) Lenfositten zengin HL
 - b) Lenfositten fakir HL
 - c) Karışık hücreli HL
 - d) Nodüler sklerozan HL”

RSH'den ve bu hücrenin varyantlarından immünolojik belirteçler sürekli salgılanır(8). İmmünohistolojik çalışmalar HL'de atipikal blastların iki farklı immünofenotipini göstermiştir.

1) "İmmünofenotip I:" CD20 ve J zincirinin devamlı salınımı, CD15 ve CD30 yokluğu ve L&H'in olması genel özellikleridir.

2) "İmmünofenotip II :" CD30'un devamlı salınımı, CD15'in genellikle pozitif olması, J zincirinin olmaması ve RSH olması genel özellikleridir.(7).

HL'nin histopatolojik alt grubuna göre RSH immünofenotipik özellikleri de ile değişmektedir. Karışık hücreli, nodüler sklerozan, lenfositten fakir tip HL'de hücreler CD15+ , CD45- olur. Lenfositten zengin tipin B hücre kökenli olduğu varsayılmaktadır, CD15- , CD45+'dır. RSH CD25+ , CD30+'dır. Ek olarak bu reseptör moleküllerinin solubl formları HL'li hastaların plazmalarında mevcuttur. Serumda CD30'un saptanmasının prognostik öneminin olabileceği düşünülmektedir(7).

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma : nLPHL malign hücreleri nodüllerin içinde veya çevresinde olan klasik CD15-, CD30- olan popcorn hücrelerini bulundurur. Çocuklarda %33 görülme oranına sahiptir. 15 yaş altı grupta erkeklerde kızlardan fazla rastlanır. Sıklıkla mediastende tek lenf nodu alanında tutulum ile karşımıza çıkar.

Lenfositten Zengin Tip : Olgular arasındaki oranı %6 olup diffüz, nodüler, olgun lenfosit ve değişken oranda benign histiosit infiltrasyonu olması ile bilinir. RSH nadiren görülür. Plazma hücreleri, Eozinofil ve nötrofiller gibi diğer hücreler az sayıda olabilir veya hiç olmayabilir. Fibrozis ve nekroza ait bulgular çok azdır. Hastaların çoğu 35 yaşın altındadır. Erkeklerde daha sık görülür. Hastalık kendini sınırlar ve iyi prognozludur.

Lenfositten Yoksun Tip : Çocukluk çağında sık karşımıza çıkan bir tür olmayıp lenfosit oranı düşüktür. RSH ve bu hücrelerin morfolojik türevleri diğer histolojik tipler ile karşılaştırıldığında çoktur. Retiküler ve fibrozisin diffüz olduğu 2 alt türü mevcuttur Diffüz fibrozis morfolojisinde lenf nodu hiposelüler olarak görülür. Pleomorfik histiositler, az sayıda tipik ve atipik RSH ve az sayıda lenfositler fibriller materyal içinde dağılmış şekilde görülür. Retiküler varyantı daha selülerdir ve RSH'a

benzeyen anaplastik, büyük, pleomorfik hücrelerden meydana gelir. Anaplastik dev hücreli lenfoma ve Periferik T hücreli lenfoma ile ayrımını yapmak kolay değildir. Çoğu hasta tipik olarak ileri yaş erkek olup sistemik bulgular ve yaygın hastalık ile kliniğe başvurur. . Hodgkin lenfomanın kötü seyirli bir tipidir.

Karışık Hücreli Tip : Lenfositten zengin ve lenfositten fakir tipler arasında olan tiptir. RSH çok sayıdadır fakat lenfositler lenfositten zengin tipe göre daha azdır. Lenf nodu çoğunlukla diffüz tutulmuştur. Plazma hücreleri, eozinofiller ve benign histiositleri içeren heterojen hücresel infiltrasyon mevcuttur. Fibrozis ile küçük nekroz alanları görülebilir ve bu tip erkeklerde daha sık görülür. Genellikle bu alt tip sistemik bulgularla beraberdir.

Nodüler Sklerozan Tip : Gelişmiş ülkelerde en çok rastalınan tip olup Histolojik ve klinik olarak diğer üç tipten farklılıkları vardır. Morfolojik olarak iki özellik ile ön plana çıkar. İlki Laküner hücreler olarak bilinen ve RSH'nin bir türeği olan hücreleri içermesi diğeri ise kollajen bantlar ile dokuyu nodüllere bölmektedir. Fibrozisin derecesi değişken olabilir. Hücresel infiltrasyondaki eozinofil, lenfosit ve laküner hücre oranları farklıdır. RSH nadirdir. Kız hastalarda en sık görülen tip olup supraklaviküler , aşağı servikal, mediastinal lenf nodlarının tutulması bu tipin öne çıkan özellikleri arasındadır. Hastaların büyük çoğunluğu adolesan veya genç erişkinlerden oluşur(7, 26).

İnterfolliküler Tip: Lenf nodu folliküler hiperplaziyi taklit eder ve yalnız interfolliküler lokalizasyonda tek bir odakta veya çok odakta Hodgkin lenfomanın histolojik bulguları dikkati çekicidir. Bu tip özel bir alt grup değildir(7).

5. HODGKİN LENFOMANIN KLİNİĞİ

Hodgkin Lenfoma'lı hastaların kliniğe başvurularında yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu büyümüş lenf bezleri olup 2015'de Mısır'da yapılan bir çalışmada hastaların %96.9'unun ilk klinik prezentasyonunun lenfadenopati olduğundan bahsedilmiştir(16). Tutulan lenf bezi elastik, lastik kıvamında ve genellikle ağrısız büyüme ile klinik bulgu verir. Nadiren ağrı da görülebilir. Lenfadenopatilerin %80 oranında en sık görüldüğü yer servikal bölgedir. Servikal bölgenin tutulumu tek veya iki taraflı

olabileceği gibi ilk bulgu olarak mediastinal bölgenin %60 aksiller bölgenin %5, inguinal bölgenin %6 oranında tutulabileceği unutulmamalıdır(27). Hastaların %20'sinde ise lenfadenopati diyafragmanın altındadır(7). Lezyonun ≥ 10 cm olması durumunda bulky hastalıktan bahsedilir(7). Mediastinal lenfadenopatisi olan hastaların asemptomatik olabilecekleri gibi nonproduktif öksürük, soluk borusu veya bronş basısına bağlı bulgular ile de klinik başvuruları olabileceği unutulmamalıdır (27). Çocuklarda mediastinal lenfadenopatiyi normal timus dokusundan ayırt etmek bazen zor olabilir. Mediastinumda en sık paratrakeal ve trakeobronşial lenf bezleri tutulur. Mediastinal tutulum nodüler sklerozan tip olan çocuklarda daha sık görülmekle beraber diğer alt türlerde de görülebilir(7).

Bulky mediastinal hastalık ise Mediastinal kitlenin en geniş transvers çapının toraksın T5–T6 daki transvers çapına oranının 0.33'ten büyük olmasıdır(7). Bulky hastalık gösteren hastalarda hastalığın ilerleyen dönemlerde nüks etme ihtimali daha yüksektir(28). Dalak %13 vakada subdiyaframatik olarak tutulan tek yer olabilir. Laporatomi sırasında rezeke edilen vakaların %26'sında dalak tutulumu görülmüştür. Florodeoksiglukoz–Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG–PET) HL'de dalak tutulumunu saptamada %92 duyarlıdır. Dalak tutulumunun sıklığı histolojik tip ile yakından ilişkilidir. Karışık hücreli tipte %59, nodüler sklerozan tipte %35, lenfositten zengin tipte %16, lenfositten fakir tipte %83 oranında dalak tutulumu olur. Dalağın el ile fizik muayenede palpe edilmesi kesin olarak dalak tutulumunun bir göstergesi olmayıp kesin tanı için splenektomi gerekir(7).

Karaciğer tüm vakaların %2'sinde tutulmuştur. Hafif hepatomegali, karaciğer görüntülemelerindeki nonspesifik bulgular ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk karaciğerin histolojik tutulumu ile her zaman korelasyon göstermeyebilir ve kesin olarak karaciğer tutulumunu göstermez. Karaciğer tutulumunu kanıtlamak için altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir(7). B semptomları bilindiği gibi prognostik öneme sahiptir ve yaklaşık olarak her 3 hastanın 1'inde bulunur. B semptomlarını

tanımlamak gerekirse, tanıdan önceki 6 ay içerisinde tekrarlayan ve sebebi bilinmeyen ateş, %10'dan fazla kilo kaybı ve tekrarlayan gece terlemeleri olarak sayılabilir(29). Bir çalışmada gece terlemesinin ateş ve kilo kaybına göre daha az prognostik önemi olduğu belirtilmiştir(30). Kaşıntı HL'de kızlarda daha sık görülür ve özellikle ilerleyici hastalığı olan vakalarda diğer sistemik bulgulara eşlik edebilir. Hastalığın tedavi edilmesiyle hastalarda kaşıntı şikayetinin de kendiliğinden düzeldiği görülmüştür(31). HL tanılı hastaların %17'sinde mediastinal veya hiler tutulum ile ilişkili pulmoner hastalık vardır. Bu bölgedeki lenf bezlerinin tutulmasına sekonder obstrüksiyon gelişmesi durumunda plevral efüzyon meydana gelebilir(7). Kemik tutulumu vakaların %2'sini oluşturur ve kemik tutulumu olması durumunda kliniğe kemik ağrısı şeklinde yansır. Kemik tutulumu kötü prognostik belirteçtir(7). Kemik iliği tutulumu ise tüm vakaların %5'inde görülür. Semptomatik vakalarda özellikle anemisi, lökopenisi veya trombositopenisi olan vakalarda kemik iliği infiltrasyonu düşünülmelidir(7). Bazı ilerlemiş hastalar otoimmün trombositopenik purpura veya otoimmün hemolitik anemi ile kliniğe başvurabilir(32). Cilt tutulumu %0.5 -3.4 oranında karşımıza çıkar ve meydana geldiğinde iktiyosiz ve hiperkeratoz, eritema nodosum, psöriatiform lezyonlar, ürtiker, lökositoklastik vaskülit, linear Ig A büllöz dermatit, dermatomyozit ve fatal toksik epidermal nekrolizis olabilir(8). HL'da nefrotik sendroma genellikle amiloidoz ve renal ven trombozu eşlik etmez. Lipoid nefroz ve Minimal lezyon hastalığı HL ile ilişkili en sık görülen nefrotik sendrom nedenlerindendir. Fakat membranöz ve membranoproliferatif glomerülerulonefrite bağlı nefrotik sendrom gelişen vakalar da nadir de olsa vardır(7). Hastalığın nadiren de olsa IgA nefropatisi ile beraber görülebileceğini belirten yayınlar da mevcuttur(33). Hastalığın metabolik etkileri içinde hiperkalsemi ve hipoglisemi sayılabilir. Paraneoplastik hiperkalsemisi olan vakalarda parathormon benzeri madde tespit edilmiştir. Literatürde insülin reseptörlerine karşı otoantikor gelişen az sayıda vakada otoimmün hipoglisemi geliştiği bildirilmiştir(8). Nörolojik bulgular, tedavinin yan etkileri, enfeksiyonlar, tümörün direkt etkisi ve paraneoplastik sendromlara bağlı gelişebilir.

Nörolojik bulgulardan en sık rastalanan vinkristin nöropatisidir. Vinkristin'e bağlı nöropati genellikle 10 mg kümülatif doz geçildiğinde görülür ve geri dönüşümlüdür, tedavi bitiminden kısa bir süre sonra düzelir(34). Servikal, supraklavikuler ve mediastinal bölgeye radyoterapi alan hastalarda %5 geçici myelopati (Lehrmitte sendromu) gelişebilir. Lehrmitte sendromu boynun fleksiyon veya ekstansiyonuyla oluşan ekstremitelerin arkasında elektrik çarpmasına benzer bir his olarak tariflenir. Lehrmitte sendromu genellikle hastalarda radyoterapiden 2-4 ay sonra görülür ve geridönüşümlüdür(34). Hodgkin hastalığının en sık görülen direkt nörolojik komplikasyonu lenf bezi basısına bağlı spinal kord kompresyonudur. Beyin parankimi ileri evre hastalarda nadiren tutulur. Tüm bunların yanında herpes zoster virüs (HSV) gibi enfeksiyöz ajanlara bağlı da nörolojik komplikasyonlar görülür. Ateş, baş ağrısı ve ense sertliği olan hastalarda menenjit mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda menenjitin en sık etkenleri Kriptokok, *Diplococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* ve *Varicella zoster*'dir(7). Az sayıda hastada akut demyelizan nöropati ile sonuçlanan Guillan Barre sendromu bildirilmiştir. Psikiyatrik bir bozukluk olan hafıza kaybı, kişilik değişikliği, depresyon ve halüsinasyonlarla karakterize Ophelia sendromu da Hodgkin lenfomada karşımıza çıkabilir ve primer hastalığın tedavi edilmesiyle beraber bu bulgular da geriler(35, 36).

Tablo 1. Hodgkin Lenfomada Tanı anındaki tutulum bölgeleri ve oranları (7)

Boyun	%76
Mediasten	%60
Dalak	%26
Aksilla	%24
Hiler	%24
Paraaortik-dalak hilusu-çölyak	%22
Akciğer	%15
İliak bölge	%7
Kemik iliği	%5
İnguinal-femoral	%5
İnfraklavikular	%5
Perikard	%4
Plevra	%2
Karaciğer	%2

6. HODGKİN LENFOMADA LABORATUVAR BULGULARI

Hastanın hematolojik ve biyokimyasal parametrelerindeki sonuçlar hastalığın yayılımıyla uyumlu olmayan, değişiklikler gösterebilir. Periferik yaymada nötrofilik lökositozdan lenfopeniye ve hatta eozinofili ve monositoza uzanan çeşitli sonuçlara rastlanılabilir. Başlangıçta çocukluk çağında genellikle lenfosit sayısı normaldir.

Anemi ileri evre veya erken evre hastalıkta görülebilir, genellikle demir depolarının kullanımının bozulmasındandır. Hodgkin lenfomada da Coomb's pozitif hemolitik anemiye benzer şekilde kemik iliği hiperplazisi ve retikülositoz olabilir. (34)HL'da aynı zamanda nefrotik sendrom, otoimmün nötropeni, otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopeni gibi immünolojik disfonksiyon ile tetiği çekilen hastalıklar görülebilir. HL'li vakalarda % 1-2 sıklığında İdiopatik Trombositopenik Purpura (ITP) bildirilmiştir. Genellikle beraberinde otoimmün hemolitik anemi de görülür. Trombositopeni HL tanısı sırasında, tedavi öncesinde veya tedavi sonrasında gelişebilir. ITP genellikle kemoterapi sonrası iyileşme dönemindeki hastalarda görülür. ITP gelişiminin hastalık nüksü ile bir bağlantısı görülmemiştir. HL izleminde gelişen ITP tedavisi ile malignite olmaksızın gelişen ITP tedavisi arasında bir fark yoktur. Tedaviye verilen yanıt da benzerdir(37). Retiküloendotelyal sistemin aktivasyonunu yansıtacak şekilde eritrosit sedimentasyon hızı, serum bakır seviyesi ve ferritin seviyesi yükselmiş bulunabilir. Diğer bir akut faz reaktanı olan ve karaciğerde üretilen C-reaktif protein de, hastalığın tanısında ve prognozda önemli bir belirteçtir(38). Artmış serum ferritin ve azalmış transferrin seviyesi ileri evre HL'da görülebilir. Fibrinojen ve haptoglobulin seviyesi yükselmiş bulunabilir. Kemik veya karaciğer tutulumunun göstergesi olarak serum alkalen fosfataz seviyesi artabilir fakat çocukluk çağında kemik büyümesi devam ettiğinden ALP yüksekliği de aktif kemik büyümesinin de bir bulgusu olabileceğinden çocuklarda HL'ya bağlı kemik tutulumunu göstermede erişkine göre daha az anlamlıdır. Artmış beta-2 makroglobulin seviyesi kötü prognoza işaret eder(7).

İmmünolojik Bulgular

HL'li hastalar tanı esnasında, tedavi süresince ve sonrasında immünolojik bozukluklar gösterebilir. Natural Killer (NK) hücre fonksiyonları tedavi edilmeyen hastalarda belirgin azalmıştır. Hücresel immün bozukluk T-supresör hücrelerin artmış hassasiyeti ve artmış IL-12 seviyesi sonucudur. Artmış IL-1 seviyesi lenfoproliferasyon,

ateş ve gece terlemesi ve fibrozisten, TNF alfa ve TNF beta artışı kilo kaybından, TGF beta fibrozisten sorumludur. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda kalıcı T lenfosit bozukluğu vardır. Tedavi sonrası humoral immünite geçici süre suprese olabilir.. Başarılı tedavi ile T hücre fonksiyonları normale dönse de bazen T hücre bozukluğu yıllarca sürebilir(7).

7. HODGKİN LENFOMA TANISI

HL'nın tanısı için patolojik lenf nodundan yapılan eksizyonel biyopsinin patolojik olarak değerlendirilmesi yapılmalıdır. Spesifik histolojik alt tipin belirlenmesi için karakteristik malign RSH'nın değerlendirilmesi gerekir. Dikkatli bir fizik muayene yapılmalı ve Waldeyer halkası ile beraber tüm lenf nodları detaylı bir şekilde muayene edilmeli ve ele gelen lenf nodları ölçülmelidir. Üst servikal lenf nodu tutulumu varlığında görüntüleme bilgisayarlı tomografiden faydalanılabilir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, kaşıntı ve kardiyopulmoner şikayetlerinin olup olmadığının sorgulandığı detaylı bir hikaye alınmalıdır(7, 39). Sedimentasyon ve hemograma ek olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile bakır, ferritin, haptoglobulin ve fibrinojen istenmelidir. Son zamanlarda rutin olarak uygulanmayan testler olan CD25, CD30, CD4, CD8 ve IL-10'un prognoz açısından önemli belirteçler olduğunun vurgulandığı çalışmalar mevcuttur(39). Toraksın değerlendirilmesi için ilk planda arka-ön ve yan akciğer grafisi kullanılmalıdır. Perikard, göğüs duvarı, akciğer parankimi ve plevra Hodgkin hastalığının en çok tutulan ektranodal bölgelerindendir. Bu bölgelerin detaylı incelenebilmesi için toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmesi gerekir. Manyetik Rezonans (MRI) da göğüs içi yapıları değerlendirmede anlamlıdır ancak akciğer parankimi en iyi tomografi ile değerlendirilir(34, 39). Devizzi'nin yaptığı çalışmada HL'nın tanı anında tomografi Galyum-67'den daha duyarlı bulunsa da mediastinal tutulumu göstermede Galyum-67 de kullanılabilecek yöntemlerdendir(40).

FDG –PET taraması da başlangıç evrelemesinde ve tedavi sonrası değerlendirmede oldukça duyarlı bir yöntemdir. Diyafragma altındaki alanın değerlendirilmesinde en

sık kullanılan yöntemlerden biri de tomografidir. 1970-1980'li yıllarda bilateral alt ekstremite lenfanjiografisi iliak ve paraaortik lenf nodlarının tutulumunu değerlendirmek için sık kullanılmaktaydı fakat bu yöntem günümüzde hem invaziv bir teknik olmasından hem de uzman bir radyolog tarafından yorumlanması gerektiği için değerlendirilmede zorlanıldığından yerini kullanımı daha kolay olan bilgisayarlı tomografiye bırakmıştır(41). MRI yöntemi infradiyaframatik alanın değerlendirilmesinde tomografiye göre daha üstündür, retroperitoneal lenf nodlarını daha iyi değerlendirir. Bazı merkezlerde subdiyaframatik alanın değerlendirilmesinde MRI kullanılmaktadır(42). Galyum-67 radyonüklit taraması %40 hastada yalancı pozitif, %60 hastada yalancı negatif orana sebep olduğu için subdiyaframatik alan değerlendirilmesinde ön planda tercih edilmemektedir(7). Dalak tutulumu %30-40 hastada görülür ve dalak büyüklüğü hastalığın derecesi ile korele değildir. Karaciğer boyutu ve karaciğer fonksiyon testleri karaciğer tutulumunu net olarak göstermez. Kesin tutulum ancak histolojik olarak değerlendirilerek söylenir ve altın standart yöntem biyopsidir. Organ tutulumu için cerrahi yapılması yaklaşımı son zamanlarda cerrahi sonrası yan etkilerin yaygın görülmesinden dolayı yaygın kullanılmamaktadır. Bilgisayarlı tomografi dalak tutulumunu göstermede % 19 duyarlılığa sahipken FDG-PET taraması dalak tutulumunu %92 oranında saptar(7). Hastalığı Evre 3 ve Evre 4 olan ve B semptomu olan hastalarda kemik iliği tutulumu ihtimali yüksek olduğundan değerlendirmek için biyopsisi yapılmalıdır. Evre Ia veya IIa olan hastalarda kemik iliği tutulumu %1'den azdır(8). Kemik ağrıları serum alkalin fosfataz seviyesi yaşına göre yüksek veya ekstra nodal hastalığı olan hastalarda Teknesyum-99 kemik sintigrafisi de iskelet metastazlarını göstermek için yol göstericidir(43).

8. HODGKİN LENFOMA AYIRICI TANISI

HL diğer inflamatuvar lenfadenopati yapan sebeplerden, özellikle de atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar ve toksoplazmozdan ayırt edilmelidir. Non-Hodgkin Lenfomalı hastalar da benzer bulgu ve semptomlarla karşımıza çıkabilir ancak etkilenmiş lenf

nodundaki büyüme hızı HL'ye göre sıklıkla daha fazladır. Non-Hodgkin Lenfomada ürik asit ve laktat dehidrogenaz seviyesindeki artış daha belirgindir. Enfeksiyöz mononükleoz veya reaktif lenfadenopati olarak tanı almış biyopsiler, tablo tekrarlıyor ve sebat ediyorsa lenfoma olarak teşhis edilir. Hodgkin Lenfomadaki servikal lenfadenopati mutlaka diğer bir primer tümörün (nazofaringeal karsinom, yumuşak doku sarkomu) metastatik adenopatisinden ayırt edilmelidir(9). Daha zor bir problem de asemptomatik bir hastadaki mediastinal kitlenin normal timus dokusundan ayırt edilmesidir. Timus boyutları 10 yaşına gelmiş bir çocukta maksimal büyüklüğüne ulaşmış olabilir ve yapısı itibariyle toraks bilgisayarlı tomografisi ile ayırt edilebilir ancak kesin tanı biyopsi ile konur(44).

9. HODGKİN LENFOMA EVRELEMESİ

Ann Arbor evreleme sistemi yaklaşık olarak kırk senedir evrensel olarak kullanılmaktadır(8). HL aynı zamanda klinik bulgulara göre A, B ve E olarak alt evrelere ayrılır. Alt evre A, asemptomatik hastalığı belirtir. Alt evre B, B semptomlarını içerir ve bunlar 3 ardışık gün boyunca süren 38 C'yi aşan aksiller ateş, gece terlemesi ve son 6 ay içinde vücudun % 10'undan fazla olan kilo kaybı olarak tanımlanır. Alt evre E minimal ekstral enfatik hastalığı belirtir. Bu alt evrede radyasyon tedavisi ile hastalığın ekstral enfatik yayılımı ve lenf nodlarına yayılması engellenir. Hastalık dalak, splenik hilus veya porta hepatis nodlarıyla sınırlı ise diğer evre 3A hastalarından daha iyi prognoza sahip evre 3 A1 olarak yeniden düzenlenmiştir(9). Laparotomi evrelemesi ciddi bir cerrahi prosedürdür. Önemli komplikasyonları yara enfeksiyonu, retroperitoneal hematoma, subfrenik apse, pankreatit ve erken akciğer sorunları (atektazi, pnömoni gibi)'ni kapsar. Karın bölgesine radyasyon almayan hastalarda görülen yapışıklık, bağırsak tıkanıklığı geç görülen komplikasyonlarıdır. Çocuklarda görülme sıklığı %3-12'dir. Splenektomi uygulandıysa özellikle kapsüllü bakterilere bağlı sepsis önemli risk oluşturmaktadır. Laparotomi sadece erken evre hastalarda eğer sadece radyasyon tedavisi alacaksa uygulanır. Eğer kemoterapi tek başına veya radyoterapi ile uygulanacaksa klinik evreleme uygulanır. Cerrahi evrelemede kemoterapitiklerin kullanımı, görüntüleme tekniklerinin günümüzde daha gelişmiş olması ve cerrahinin yan etkilerinden dolayı çok sınırlı vakada kullanılmaktadır(7). Ann Ar-

bor sınıflaması lenf nodlarının anatomik lokalizasyonlarını kullanarak her yaş grubu için 1970 sınıflaması modifiye edilerek kullanılmaktadır(7).

10. HODGKIN LENFOMA TEDAVİSİ

Çocuklarda HL'nin tedavisi kombine model tedavi olarak benimsenmiştir. Tedavi protokolü kemoterapi ve tutulmuş alan radyoterapisini kapsamaktadır(7). Tutulmuş alan radyoterapisinin hedefi uygun alanı tedavi ederken, bölgesel tekrarı engellemek ve geç yan etkileri en aza indirmektir(45). Seçilmiş vakalarda kemoterapi tek başına tedavi edici olabilir. Tek başına kemoterapinin radyasyona bağlı büyüme komplikasyonlarını, tiroid ve kardiyopulmoner foksiyon bozukluklarını ve kemoterapiye bağlı ikincil kanser gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir(7). 1902'de Pusey'in x ışınlarının bulunmasından kısa bir süre sonra Hodgkin hastalığının radyoterapiye duyarlı olduğunu göstermesiyle radyasyon tedavisi başlandı(46). İlk uygulamalarda bütün hastalar yaştan bağımsız olarak aynı tedaviyi aldılar. 1970'lerde çocuklara özel ilk tedavi protokolü geliştirildi(47). Erken evre hodgkin hastalığında tek başına radyoterapi tedavi edicidir ancak 40 Gy ve üstünde doz vermek gereklidir. Yüksek doz radyasyon tedavisi alan hastalarda görülen yan etki ve tek başına radyoterapi alacak hastalara cerrahi evreleme yapılması gerektiği için kemoterapinin de devreye girmesiyle radyoterapi tedavisi düşük doz 20-25 Gy olarak ayarlandı. 2000 yılında Pres ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kombine kemoterapi ve tutulmuş alan kemoterapisi Involved field radiotherapy (IFRT) ile, tek başına Subtotal Nodal Irradiation (STLI) karşılaştırıldı. Kombine tedavi uygulanan hastaların hem yaşam süresi hem de relaps sıklığında üstünlük olduğu tespit edildi. Günümüzde ideal radyoterapi dozunu bulmak için çalışmalar devam etmektedir(48).

Radyoterapi Alanları

1999 yılında Mendenhall radyoterapide fonksiyonel alan tanımını yapmıştır(48).

Tutulmuş alan: Bu kavram en az radyasyon alan hacmini içerir. Tutulmuş alan ve büyük lenf nodları dışında aynı lenf nodu bölgesini çevreleyen alandaki lenf nodları-

nı da kapsar. Örneğin sağ kranial juguler lenf nodu tutulmuş olan hastaların, kranial, medial ve kaudal lenf nodları, submandibuler nodlar ve supraklavikuler lenf nodları da ışınlanır(48).

Uzamış alan: Tutulu alan ile yakın lenf nodu bölgesini içerir. Örnek verilecek olursa supraklavikuler lenf nodu tutulumu olan hastalarda uzamış alan manto ışınlaması, dalağın ve üst karın lenf nodlarının ışınlanması söylenebilir(48).

Manto alanı: Hodgkin lenfoma için en karışık ve en önemli tedavidir. Submandibuler submental servikal, supraklavikuler, infraklavikuler, aksiler, mediastinal, akciğerdeki hiler ve subkarinal lenf nodu alanlarını içerir. Ciddi solunum sıkıntısı olan hastaları rahatlatmak için endikedir(48).

Modifiye manto alan tedavisi: Tutulmuş alan tedavisi kullanıldığında manto alan modifiye manto alan tedavisine dönüştürülür, çünkü tutulmamış alanları kapsam dışı tutmak gerekir. Mediastinal hastalıkda modifiye manto tedavisi kullanıldığında ışınlamabölgesi mediastinum, hiler bölge ve alt boyunu kapsar, orta ve üst boyun tutulmamışsa bu alanları kapsamaz. Hastalığın başlangıcı üst mediasten yerleşimiyse, modifiye manto alandan perikard, subkarinal alanların en azından bir bölümünün alınması gereklidir(48).

Minimanto alan: Servikal, supraklavikuler, infraklavikuler ve aksiller lenf nodlarını içeren bilateral supramediastinal hastalıklarda kullanılır. Mediastinumu tamamen dışarıda bırakacak şekilde aksilla ile veya aksillasız düzenlenmiştir(48).

Paraaortik/dalak alan: Dalak, splenik hiler veya paraaortik alanları içeren subdiyafrenatik hastalıklarda kullanılır. Bu alanların ışınlanması sırasında sol böbreğin bir kısmı radyasyona maruz kalabilir. Bu sebeple tedavi planlama aşamasında bilgisayarlı tomografi ile dalak ve komşuluğundaki sol böbrek boyutunu ve hacmini bilmek ve sol böbreği gereksiz ışınlamadan korumak gerekir(48).

Pelvik alan: Bilateral iliak ve inguinal-femoral alanı kapsayan hastalıkta kullanılır. Bu alana ışınlama uygulanırken ileri dönemde gelişme potansiyeli olan infertiliden korunmak için gonadal koruma uygulanmalıdır. Kadınlarda over fonksiyonlarını korumak için orta kat pelvik blok kullanılması, erkek hastada testiküler koruma kullanmak gerekir(48).

Hemipelvis alan : Tek taraflı iliak ve inguinal-femoral alanı içeren hastalıkta kullanılır(48).

Ters Y alan : Paraaortik pelvik ve inguinal – femoral alanın ikisini birden kapsar. İnfradiyaframatik Hodgkin hastlığı için kullanılır, dalağı kapsayabilir veya kapsayamaz(48)

Kemoterapi

Mekloreタミン, Vinkristin, Prokarbazin ve Prednizondan oluşur MOPP tedavisi literatürde ilk olarak 1967 yılında Carbone tarafından tedavide kullanılmıştır.(49). İleri evre hastalarda klinik olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır. İlerleyen yıllarda MOPP rejiminde çeşitli değişimler uygulanmıştır(50). Vinkristin yerine vinblastin, mekloreタミン yerine ise siklofosfamid veya klorambusil kullanılmaya başlansa da bu kombinasyonların MOPP rejimine üstünlüğü ispatlanmış değildir. Çocukluk çağında tanı alan Hodgkin lenfoma hastalarında MOPP rejiminin etkinliği erişkinlerden daha iyi bulunmuştur. 1974 yılında dörtlü tedavi rejimi olan ve Adriamisin, Bleomisin, Vinblastin, Dakarbazin ilaçlarını içeren ABVD klinik kullanıma girmiştir(9). Erişkin çalışmalar da hibrid rejimin (MOPP /ABVD), tekli rejim (MOPP) tedavisine göre daha etkili olduğu belirtilmiştir(9). HL'lı hastalarda günümüzdeki kür oranlarının yüksek olması ve hastaların bilinçli olması nedeniyle takibinin kolay olması, bu komplikasyonları taramak için özel tarama testlerinin yapılması komplikasyonları saptamada başarıyı artırmıştır. MOPP tedavisinin içeriğindeki ajanların kemik iliği üzerine toksik olması uzun yıllar sonra gelişebilecek akut myeloid lösemi gibi sekonder malignitelere zemin hazırlar, prokarbazin gibi gonadlar üzerine toksik ilaçlar ise uzun dönemde prematür menapoz ve infertilite için risk oluşturduğundan MOPP rejiminin sekonder malignite ve infertilite komplikasyonlarının ABVD'den fazla olduğu unutulmamalıdır(51). Sekonder malignite gibi önemli bir komplikasyonu engellemeye yönelik olarak MOPP rejiminde mekloreタミン yerine daha az kemik iliği toksisitesi olan siklofosfamid kullanılmıştır. Bu değişim sonrası AML riski %4,8'den %1'e gerilemiştir. Ayrıca prokarbazin gibi gonadotoksitesi bilinen bir ajanın kullanımının sınırlandırılması sonucu oluşan infertilite riskinin düştüğü görülmüştür. Bu gelişmeler sonucu tedavi sonuçlarının iyileştiği görülmüştür. Her ne kadar belirgin kardiyak ve pulmoner yan etkilere neden olduğu bilinse de ABVD rejiminin sekonder

malignite ve infertilite riskinin COPP rejiminden düşük olması bu tedavi seçeneğini ilk tercih yapsa da bu yan etkileri azaltmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. (7, 52).

11. HODGKİN LENFOMA TEDAVİSİNDE GELİŞTİRİLEN YENİ İLAÇLAR

Son yıllarda pediatrik HL’da özellikle dirençli ve nüks eden hastalar üzerinde yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi için yoğun çabalar devam etmektedir. Çeşitli sinyal yolları üzerine, Reed Sternberg hücresi üzerine, B hücrelerine bağlanan nükleer faktör kapa-B üzerine ve tümör mikroçevresi üzerine etki gösteren yeni bileşik ve ilaç arayışları sürmektedir. **Bortezomib** ve **Panobinostat** yeni iki ajandır. Bortezomib bir proteozom inhibitörü olup in-vitro etkisi gösterilmiş fakat tam etkinliği kanıtlanmamış bir ajandır, bu ajanla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Panobinostat ise bir histon deasetilaz inhibitörü olup özellikle nüks eden vakalarda etkili olabileceği ve diğer ajanlarla kombine edildiğinde daha etkili olduğu öne sürülmüştür. Bu ajanlarla ilgili Faz1 ve Faz2 çalışmalar devam etmektedir(53). Bir başka çalışmada ise Brentuximab isimli Anti CD-30 monoklonal antikoru olan bir ilacın ise otolog kök hücre transplantasyonuna kadar etkili bir köprü olabileceğinden bahsedilmiştir(54).

12. HODGKİN LENFOMADA PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Evre: HL’da En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Evre 4 hastalık en kötü prognozludur.(7).

Cinsiyet : Kız cinsiyet daha avantajlıdır. B semptomlarının bulunması kötü prognostik faktördür. (7).

Yaş: Çocuklarda prognoz erişkinlere kıyasla daha iyidir. Günümüzdeki çocukluk çağında HL kür oranlarının %90’ın üstünde olduğu görülmüştür. Stanford’ta yapılmış olan bir araştırmaya göre 10 yaş altında %94-92, 11-16 yaş arası %93-86, erişkinde %84-73 oranında kür saptanmıştır(7).

Bulky hastalık: Bulunması kötü prognoz göstergesidir (7).

Laboratuvar bulguları: Sedimentasyon yüksekliği, lökosit sayısı yüksekliği ferritin yüksekliği, hemoglobin seviyesi düşüklüğü, plazma albumin seviyesinin düşüklüğü kötü prognoz göstergesidir.(7)

Total remisyon : Tedaviye verilen cevabın göstergesi olan remisyon, iyi prognoz göstergesidir(7).

Histopatoloji : Lenfositten fakir tipin prognozu en kötüdür. En iyi prognoza sahip olan histolojik alt tip Nodüler lenfosit predominant tiptir. Nodüler lenfosit predominant tipten sonra nodüler sklerozan tip ve ardından miks sellüler tip gelir(7).

13. TEKRARLAYAN HASTALIK

Hodgkin lenfoma günümüz tedavi seçenekleri ile çok yüksek kür oranları olan bir hastalık olsa da hastaların %20'si ilk tedavi ile remisyona girmemekte veya sonradan relaps görülmektedir(55). Bu hastalar için standart doz salvaj kemoterapi etkisizdir ve uzun dönem prognozları kötüdür(55). Bu hastaların standart tedavisi yüksek doz kemoterapi ardından 2-4 doz kurtarma kemoterapisi ve ardından kök hücre transplan-tasyonudur(55). Hodgkin Lenfomada hastalığın tekrarlaması çoğunlukla ilk üç yıl içinde görülse de tanıdan on sene sonra tekrarlama ihtimali de vardır. Hastalığın tedaviye rağmen ilerlediği ve tedavinin birinci yılında tedaviye yeterince yanıt alınmadığı vakalarda nüks oranı yüksektir ve bu hastalar kötü prognoza sahiptir. Tedavi başladıktan sonra ilk yıl içerisinde nüks görülen hastalarda alternatif kurtarma tedavisi ile yaşam oranı %20-50 arasındadır(9, 34, 56). Otolog kemik iliği nakli veya periferik kök hücre nakli tedavinin ilk yılında tekrarlayan hastalarda ve tedavi sonrası remisyona girmeyen olgularda endikedir. Kök hücre nakli konvansiyonel KT'nin ikinci veya üçüncü küründen sonra yapılmalıdır(7, 57).

14. TEDAVİYE BAĞLI GEÇ DÖNEM YAN ETKİLER

Günümüzde Hodgkin lenfomanın modern tedavisinde, kemoterapötiklerin daha güvenli kullanımı, radyasyon dozunun ve alanının azaltılması ve evreleme için laparotomi uygulanmaması gerek tedaviye bağlı gerek cerrahiye bağlı komplikasyonların görülme sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır(7). Çocukluk kanserlerinde tedavi sonrası gelişen geç yan etkiler arasında kardiyak toksisite , pulmoner toksisite, nörodejene-

ratif ve nörofizyolojik fonksiyonel bozukluk (kranial radyoterapi almış hastaların IQ puanlarında azalma), gonadal toksisite, hipotiroidizm, kemik dansitesinde azalma, yumuşak doku hipoplazisi ve kemik gelişmesinde duraklama, ikincil neoplazilere yatkınlık ve enfeksiyonlar sayılabilir(47). Hodgkin lenfoma sonrası AML gelişme riski $<5\%$ olarak bildirilmiştir ve buna neden olan patogenetik yolak tam olarak bilinmese de Topoizomera 2 inhibitörleri, nükleotid analogları, alkilleyici ajanlar ve radyoterapi gibi direkt DNA hasarına neden olabilecek tedaviler suçlanmaktadır(58). Günümüzde geçerli olan ABVD rejimi ile sekonder AML gelişimi $<0.5\%$ olarak bildirilmiştir(58). 2009 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada bu hastaların ortalama yaşam süresinin 1 senenin altında olduğu belirtilmiş olup prognozu son derece kötüdür. Sekonder maligniteler ve kardiyovasküler komplikasyonlar mortalitenin önemli bir bölümünü oluşturan geç dönem komplikasyonlardandır(59). Sekonder malignitelerden Non-Hodgkin lenfoma gelişimi de bildirilmiştir ve Almanyada yapılan bir çalışmada HL sonrası tedavi bitiminden 3 ay içinde gelişen NHL prognozunun tedavi bitiminden 12 ay sonra gelişen NHL'ya göre belirgin kötü olduğu gösterilmiştir(59). Hodgkin lenfoma sonrası hayatta kalan hastalarda en ciddi hayatı tehdit edici enfeksiyöz komplikasyon sepsistir. Nadiren meydana gelir fakat mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. İnsidansı $2-3\%$ civarında görülmektedir. Genellikle asplenik hastalarda meydana gelir. Hipotiroidizm yaklaşık $20-30\%$ hastada, RT alan hastaların 60% 'ında gözlenir(59). Hipotiroidizm çoğu vakada tedaviden 2-3 sene sonra meydana gelir. Radyasyon bağımlı tiroid disfonksiyonu gelişme riski doz bağımlı olarak görülür. Özellikle boyun bölgesine radyoterapi alan hastalardan gelişebilecek hipotiroidizmi erken tespit etmek takipte mutlaka tiroid fonksiyon testleri istenmelidir. Klinik olarak sessiz vakalar yüksek TSH düzeyi ile tespit edilebilir(59). Sterilite de hayatta kalan hastalarda sık rastlanılan bir komplikasyondur(59). Kemo-terapi ve radyoterapi beraber gonadal toksisitenin yanı sıra kemoterapi ilişkili amenoreye ve primordiyal foliküllerin sayısını azaltarak erken menapoza neden olabilir.

Bu durum hastaların hayat kalitesini bozmakla kalmayıp ileri dönemdeki osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık riskini de artırır, fakat erken menapoz gelişen hastalarda ileri dönem meme kanseri gelişme riskinin düşük olduğu saptanmıştır(60). De Bruin ve arkadaşları tarafından 518 kadın hasta üzerinde yapılan bir çalışmada prematür menapoz (40 yaşından önce menstrüal siklusun kesilmesi) hastaların %19'unda gösterilmiştir(60). Bu durum tedaviden ortalama 9.4 yıl sonra ortaya çıkmıştır(60). Prematür menapoz riski MOPP ve MOPP/ABV rejimleri sonrası sırasıyla %63 ve %42'dir(60). İnfradiyafragmatik Hodgkin lenfomada pelvis ışınlanması yapılan erkeklerde permanent azospermi, kadınlarda ovaryan yetmezlik gibi gonadal yan etkiler görülebilmektedir(60). Bazı bireysel genetik mutasyonlar da uzun dönem riskleri artırabilmektedir. 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada FGFR2 geninde polimorfizm olan kadınlarda mediastinal ışınlama sonrası meme kanseri olma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir(2, 61). Bunun yanında pediatrik Hodgkin lenfomada bir tümör süpresör gen olan PRDM1 ekspresyonunda azalma olması da hastalarda mediastinal ışınlamaya bağlı sekonder malignite gelişme riskini artırmaktadır(2).

15. PULMONER GEÇ YAN ETKİLER

Kemoterapi ve radyoterapi akciğer disfonksiyonuna neden olabilir. Birçok retrospektif çalışma kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen akciğer hasarını göstermektedir. Hodgkin lenfomada akciğer fonksiyon akut ve subakut düşüklük bleomisin kullanımı ve mediastene uygulanan radyoterapi ile ilişkili bulunmuştur.

Hodgkin lenfomada primer akciğer parankim tutulum şeklinde çok nadiren görülür. Pulmoner disfonksiyonlar genelde tedaviye sekonder geç yan etki şeklindedir. Bazı araştırmalarda bu durum %8-12 arası belirtilmiştir (1)

Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı pnömoni, pulmoner fibrozis, akciğer nodülü, plevral efüzyon, solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif ve restriktif değişiklikler, ikincil neoplazi olarak akciğer kanseri oluşumu sayılabilir(4)

Bu geç komplikasyonlar tanı yaşı, radyasyon uygulama teknikleri, kemoterapatik ajanların içeriği ve dozu ile ilişkili bulunmuştur(1). Hodgkin lenfomada tedavinin bir parçası olan mediastinal RT ve bleomisin, akut akciğer toksisitesi ile ilişkilidir, azalmış pulmoner fonksiyona ve uzun dönemde pulmoner fibrozise yol açar(7). ABVD kemoterapisi ve mediastinal ışınlama tedavisi sonrası 3 yıla kadar pulmoner fonksiyonlarda düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(5). Mediastinal RT pnömoni ve kronik restriktif fibrozis gibi akciğer hasarına neden olmaktadır. Bu komplikasyon RT uygulama alanları ve RT dozu ile ilişkilidir(4).

5 yaşından büyüklerde yapılan HL ile ilgili bir çalışmada tedaviden yıllar sonra, hastaların %46'sının eforla dispnesi olduğu ve Total akciğer kapasitesinde (TLC), zorunlu vital kapasitede (FVC), FEV1'de ve DLCO'da azalma olduğu tespit edilmiş. Ayrıca hastaların yarısındanfazlasında pulmoner fibrozisin radyografik kanıtına rastlanmıştır. Yapılan prospektif bir çalışmada 67 HL hastasının tedavi sonrası pulmoner fonksiyonu değerlendirilmiş. Bu hastaların 21'i ABVD ve 46'sı bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednizolon (BEACOPP), 34' median dozda mediastinal ışınlama tedavisi almış hastalardan oluşuyordu. 47 hastanın tedaviden 61 ay sonra takiplerinde solunum fonksiyon testlerinde anormallik olduğu saptandı. Pulmoner toksisite, kronik solunum yetmezliği bleomisin tedavisinin bilinen yan etkilerindendir.

Santaro ve arkadaşlarının yaptığı ABVD ve MOPP tedavileri arasında tedaviye bağlı uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonlar karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında kardiyopulmoner komplikasyonlar açısından anlamlı bir farklılık saptanmayıp gonadal toksisite ve AML gelişim riski MOPP rejimi alanlarda daha yüksek bulunmuştur(5). Yapılan çalışmalarda bleomisin dozu arttıa zirve ekspiratuvar akım hızı ve zorlu ekspirasyon ortası akım hızında orta düzeyde azalma tespit edilmiştir (3).

Bleomisin *Streptomyces verticillus*'dan izole edilmiş bir kemoterapötik ajandır. Bleomisin'in en önemli dezavantajı, pulmoner toksisiteye neden olma potansiyelidir. Pulmoner fibrozise ilerleyebilir ve bu durum bleomisin alanların yaklaşık % 10'unda görülür. Bleomisinin diğer daha az rastlanılan yan etkileri arasında pnömoni ve hipersensitivite pnömonitisi de sayılabilir. Bleomisin kaynaklı akciğer hasarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Muhtemel nedenlerin oksidatif hasar, bleomisin hidrolaz eksikliği, genetik yatkınlık ve inflamatuvar sitokinler olabileceği düşünülmektedir. Bleomisin kaynaklı kronik akciğer fibrozisi bleomisin hidrolaz aktivitesinin kaybı nedeniyle oluşmaktadır. Bleomisin kaynaklı akciğer toksisitesi için risk faktörleri arasında kümülatif doz, ilacın bolus olarak verilmesi, ileri yaş, ek oksijene maruz kalma, düşük GFR ve altta yatan akciğer hastalığının olması sayılabilir(3, 6). Çocukluk çağında sık rastlanmasa da sigara kullanımı da erişkinde bleomisin kaynaklı akciğer hasarını tetikleyebilir. Eşzamanlı radyoterapi kullanımı da pulmoner toksisite riskini artırır.

Radyoterapinin alveol çoğalması ve maturasyonu üzerine olan olumsuz etkileri akciğer fonksiyonlarını bozarak kronik solunum yetmezliğine neden olabilir. Bunlara ilave olarak sürfaktan sentezinden sorumlu Tip 2 pnömositlerin hasarlanmasına neden olarak bu mekanizma ile de akciğer fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunur. Radyoterapi sonrası özellikle restriktif değişikliklerin bir göstergesi olan total akciğer volumleri ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi %60'a yakın oranda düşer(7).

Radyoterapinin bir başka hasar mekanizması ise kapiller endotel hücrelerinde neden olduğu direkt hasardır. Bu kapiller endotel hücrelerindeki hasar sonucu bazı inflamatuvar sitokinler salgılanır ve bu moleküller septal fibroblastlar üzerinden kollagen yapımını artırır ve pulmoner fibrozis meydana gelir. Alveollerde biriken eksüda karakterindeki maddeler akciğerin majör fonksiyonu olan oksijen-karbondioksit değişimini

bozar. Alveol duvarında mononükleer hücreler, makrofaj ve lenfositlerden oluşan inflamatuvar hücreler birikimi alveol hücrelerinde diffüz hasara yol açar(8).

Radyasyona bağlı pnömoninin klinikte görülme oranı %5-20 arasında değişmekte olup bu antitenin gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri radyoterapinin kemoterapi-den önce uygulanması, radyasyon sonrası hastaların cerrahi geçirmesi olarak sayılabilir(62). Yaş ve altta yatan kronik obstruktif hastalık varlığı da radyasyon hasarını kolaylaştıran nedenler olarak bilinse de bazı çalışmalarda radyasyon hasarını tetiklemediği gösterilmiştir(63). Görüntüleme yöntemlerinin de radyasyon hasarını göstermede sınırlı olduğu durumlar olup yapılan bir çalışmada akciğer grafileri normal olan hastaların %30'unda radyasyon kaynaklı restriktif değişiklik olduğu gösterilmiştir(9). Radyasyona bağlı gelişen uzun dönem pulmoner komplikasyonları önlemek için son üç dekatta yeni radyoterapi tekniklerinin bulunması için çalışmalar sürmektedir(9).

Kemoterapötiklerin sağkalımı olan hastalarda pulmoner hasardan radyoterapi ile beraber sorumlu oldukları bilimsel olarak kanıtlanmış bir durumdur. Bunların en bilinen örneği bleomisin olup akciğer üzerine gösterdiği hasarı oksidan mekanizmalar aracılığı ile yapmaktadır. Bunun yanında kemoterapötiklerin alveol kapillerlerine verdiği hasar, alveolar makrofajlarda biriken fosfolipitler, immünolojik mekanizmaların tetiği çektiği durumlar, bronşiolitis obliterans ve organize pnömoniye neden olmaları, plevral efüzyon, vaskülit, veno-oklüziv hastalık gelişmesi, tromboemboliye neden olabilmeleri kemoterapötiklerin akciğerde hasara yol açmalarına neden olan mekanizmalar olarak sayılabilir(64).

Kemoterapötik ajanlardan bazıları bleomisin, klorambusil gibi doza bağlı olarak toksite gösterirken bazıları siklofosfamid ve metotreksat gibi allerjik mekanizmalar yoluyla hasara yol açar. Kapiller endotellerde tedavi başlangıcında serbest radikaller ve fosfolipidlerin lipid peroksidasyonu üzerinden hasar olması sonucu bu hücrelerin geçirgenliği artar ve interstisyel ödem meydana gelir. Tip I pnömositler yerini patolojik küboidal hücrelere bırakır, fibroblastlar çoğalır ve bunun sonucunda fibrozis görülebilir. İnterstisyel pnömoni genellikle alkileyici ajanlar ve nitrosürelerin kulla-

nımı sonucu görülür. Bleomisin ve carmustin sonucu gelişebilen intimal fibrzis ve vaskülit çok nadiren görülen bir komplikasyondur fakat veno-okluziv hastalık üzerinden pulmoner hipertansiyon gibi ciddi bir duruma neden olabileceği için akılda tutulmalıdır(6, 65-67). Bleomisin kemoterapiye bağlı akciğer hasarının prototipi olan kemoterapötik ajan olup kümülatif dozu 400 ünitedir, bu dozu aşan vakalarda %1 oranında akciğer fibrozisi gelişme riski vardır. Erişkinlerde interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozise daha çok neden olmaktadır(9).

Alkilleyici ajanlarla pulmoner toksisite çok sık görülmemekle beraber genellikle interstisyel pnömoni ile ilişkilidir ve görüldüğünde mortal olabilir. Kadınlarda daha sık olmak üzere Carmustin de akciğer toksisitesi ile güçlü ilişkisi olan bir ajan olup bu ajanın 600mg/m²'yi aşan dozlarında her iki hastadan birinde toksisite bulguları izlenmiştir. İfosfamid ve Siklofosfamid ile akut nonkardiojenik ödem bildirilmiştir. Bazı vaka sunumlarında ve küçük seriler ile yapılmış çalışmalarda siklofosfamidin de akciğerde önemli bir hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür(64).

Radyoterapi ile beraber pulmoner toksisiteye neden olacak kemoterapatik ilaç alan hastalar pulmoner semptomlar açısından taranmalı ve her vizitte bu açıdan değerlendirilmelidir. Radyasyon ve kemoterapiyi birlikte alan hastalarda tedavi kesimi üzerinden geçen zaman arttıkça hastalar asemptomatik olsalar da akciğer fonksiyonlarında bozukluk saptanma oranında artış olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada 12 kür ABVD ve 21 Gy radyoterapi alan hastalarda % 9 sıklıkta Grade 3-4 pulmoner toksisite geliştiği bildirilmektedir ve bu nedenle asemptomatik olsalar bile hastalar 2-3 yılda bir solunum fonksiyon testi ile akciğer fonksiyonları açısından taranması önerilmiştir(9).

16. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

1. SPİROMETRİ

Respiratuar hastalıkları değerlendirmede temel ve en basit testtir. Spirometrik değerlendirme ventilasyon ile ilgili hastalıklara tanı koymada, ayırıcı tanısını yapmada ve hastalıkların tedaviye yanıtını değerlendirmede kritiktir, klinikte önemli bir yer tutar. Bunun dışında astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları ve restriktif akciğer hastalıklarının izleminde ve sigara içen hastalarda akciğerlerin durumunu değerlendirmede kullanılabilir (68).Aletin taşınabilir ve ekonomik olması bu yöntemi klinikte en çok kullanılan yöntem yapmakla beraber uyum gerektirmesi dezavantajdır ve klinik pratikte 7 yaşından küçük hastalara uygulamak zordur.

Test yapılırken hastaya derin ve güçlü bir nefes alması söylenir ve sonrasında hasta hızlı bir şekilde üfleyemez duruma gelene kadar derin bir ekspirasyon yapar. Ekspirasyon süresi 6 saniyeden kısa olmamalı, gerekirse 15 saniyeye kadar uzatılmalıdır. Hasta testi yaparken öksürür ise en az 20 dakika dinlendirilir ve sonra test tekrarlanır. 8 tekrardan fazlası önerilmez (69).

Test yapılırken izlenecek basamaklar aşağıda sıralanmıştır: (69)

1. Ağırlık, boy ve yaş ölçümü ve kaydedilir
2. Burun bir mandal yardımıyla kapatılır
3. Tek kullanımlık ağızlık dudaklarla kavranır ve ağızda sıkıca tutulur
4. 4-5 defa normal sakin solunum yapması söylenir
5. Mümkün olduğunca derin ve güçlü bir inspiryum yapılır
6. Beklenmeden hızlı bir şekilde ve tüm gücüyle ekspiryum yapılır
7. Minimum 6 saniye ekspiryum yapmaya devam eder

8. Derin bir nefes verdikten sonra daha fazla nefes veremediği noktada derin bir nefes alması söylenir ve test biter.

9. En az 3 kere tekrarlanır ve bu testler arasındaki en yüksek değer kabul edilir (69).

2.KARBONMONOKSİT DİFÜZYON KAPASİTESİ (DLCO)

DLCO, CO gazının belli bir basınç altında birim ünite zamanda alveolokapiller membrandan geçişini yansıtır. Birçok kronik akciğer hastalığında tanıda yardımcı önemli testlerden bir tanesi olan DLCO bir dakikada 1mmHg basınç farkıyla alveolokapiller membrandan geçen gaz miktarıdır. Non invaziv bir test olması ve kolay uygulanabilir olması avantajları arasında sayılabilir. DLCO testi için CO (karbon monoksit) kullanılır. CO kullanılmasının nedeni CO gazının çözünürlüğünün oksijenden 20 kat fazla olması, membrandan daha hızlı diffüze olabilmesi ve hemoglobine afinitesinin oksijenden 230 kat fazla olmasıdır.

DLCO DEĞERİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

-Yaş, boy, vücut yüzey alanı

-Vücut pozisyonu

-Egzersiz

-Alveoler volüm

-Sigara

-Anemi

-Gebelik

-Yükseklik

-Alkol

DLCO'NUN AZALDIĞI DURUMLAR

-Obstruktif akciğer hastalıkları (amfizem, kistik fibrozis)

-Parankimal akciğer hastalıkları (interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz)

-Sistemik hastalıkların akciğer tutulumu (Sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz,bağ dokusu hastalıkları, romatoid artrit, dermatomiyozit, inflamatuvar barsak hastalıkları vb.)

-Kardiyovasküler hastalıklar (Miyokard infarktüsü, mitral darlık, pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli)

-Anemi

-Kronik böbrek yetmezliği

-Alkol

-Sigara

-Kokain

DLCO'NUN ARTTIĞI HASTALIKLAR

-Polisitemi

-Sol-sağ intrakardiak şant

-Alveoler hemoraji

-Astım

-Egzersiz

-Gebelik

-Yatar pozisyon (70, 71)

3. AKCİĞER TEMİZLEME İNDEKSİ (LUNG CLEARANCE INDEX, LCI)

İlk kez 1952 yılında kullanılmaya başlanan bu yöntem özellikle kistik fibrozisli hastalarda erken dönem pulmoner hasarı belirlemede kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir solunum fonksiyon testidir (72). Küçük hava yollarındaki değişiklikler paralel hava yollarının homojen olmayan ventilasyonuna (ventilasyon inhomojenitesi) yol açar. Küçük hava yolları iki mm çaptan küçük hava yollarıdır. Toplamda büyük alan işgal ederler ve hem ortalama akım hızları hem de toplam dirençleri düşüktür. Erişkinlerde toplam hava yolu direncinin %10'undan azını oluştururlar. LCI bu bölgedeki patolo-

jilerin saptanmasında yararlanılan hassas bir yöntemdir (73). Ventilasyonun inhomojenitesi tidal nefes boyunca solunan oda havasının çoklu nefes yıkama testi (MBW) kullanılarak eser gazın akciğerlerden temizlenmesi ile belirlenebilmektedir. LCI periferik solunum yolu hastalıklarının spesifik belirteci olarak kullanılabilir. Akciğerde iyi ve kötü ventile olan akciğer bölgeleri arasındaki spesifik ventilasyon farklarını yani ventilasyon inhomojenitesini yansıtır. Ventilasyon inhomojenitesinin bir indeksi olan LCI, sakin soluk alıp vermenin sonundaki inert gazın konsantrasyonunu $1/40$ 'ına düşürmek için gerekli kümülatif ekspire edilen hacmin FRC'ye bölünmesi ile hesaplanır ve solunan inert gazın konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunu $1/40$ oranında düşüren akciğer tidal nefes sayısıdır ve kümülatif ekspiratuar volüm/FRC ile hesaplanır (74).

Daha önce kistik fibrozis hastaları üzerinde yapılan birçok çalışmada SFT bozulmadan LCI'da değişiklik meydana geldiği ve hasarı SFT'ye göre daha erken belirlediği gösterilmiştir Rowan ve arkadaşlarının yaptığı, bronşiektazili hastalarda LCI'nin tomografi ve spirometreye olan üstünlüğünün karşılaştırdıkları çalışmalarında, LCI'nin yüksek olmasına rağmen hastalarda %38 FEV1 normal bulunmuş ve tomografilerinde patoloji bulunan hastalarda LCI yüksek olmasına karşın FEV1 normal saptanmıştır (75). Irving ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Primer siliyer diskinezi tanılı ve KF dışı bronşiektazi tanılı hastalarda LCI ile radyolojik görüntülemesinde hava hapsi ve hava yolu kalınlaşmasının pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür(76).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ağustos 2019 -Mart 2020 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Onkoloji ünitesinde, hodgkin lenfoma tanısı ile tedavi olmuş ve takipte olan 35 hasta üzerinde uygulanan hastaların tedavi sonrası uzun dönem pulmoner fonksiyonlarındaki değişimi irdelemeyi ve akciğer temizleme indeksinin Spirometri ve DLCO'ya üstünlüğü olup olmadığını araştırmayı hedefleyen kesitsel prospektif bir çalışmadır.

Tüm hasta ve hasta yakınlarına çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilmiş ve onam alınmıştır. Tanı anındaki yaşları 4-18 yaş arasında değişen (median yaş 13), 11'i kız 24'ü erkek (E/K: 2.1) ve tedavi kesiminin üzerinden en az 6 ay geçmiş toplam 35 Hodgkin lenfoma tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın tümünün tanı sırasındaki evreleri, histolojik alt grupları, B semptomları, kemoterapinin içeriği, radyoterapinin bölge ve dozları, tedavi süresince geçirilmiş akciğer enfeksiyonu varlığı retrospektif olarak dosyalarından irdelendi. Hastaların akciğere aldıkları ortalama radyasyon dozu (d mean) radyasyon onkolojisi bilim dalından öğrenildi. Evre I –II olan hastalar erken evre, evre III-IV olan hastalar ise ileri evre olarak sınıflandırıldı. Hastalardan 38 derece ve üzeri ateş, gece terlemesi ve son 6 ayda nın %10'unu kaybetmiş olanlar B semptomu olanlar olarak kabul edildi.

Hastalardan özellikle pulmoner semptomlar açısından anamnezleri alındı, öksürük, nefes darlığı, sigara içme öyküsü, geçirilmiş tüberküloz öyküsü, alerji öyküsü sorgulandı. Ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Solunum fonksiyon testi olarak Spirometri, Akciğer karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve akciğer temizleme indeksi (LCI) testleri uygulandı. Spirometre testleri WİNSPRO (Minispir model 2018, İtalya) marka SFT aleti ile ayakta ve gün içinde herhangi bir saatte bunun eğitimini almış bir göğüs hastalıkları hemşiresi tarafından uygulandı. Test en az üç kez tekrarlanarak en iyi sonuç değerlendirmeye alındı. Sonuçlar hastaların boy, kilo ve hemogloblin değerlerine göre düzeltilerek hesaplandı. FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF2575 değerleri için 80'in altı anormal kabul edildi.

Difüzyon kapasitesi ve akciğer hacimleri ölçümü hastanemiz erişkin göğüs hastalıklarında görevli hemşire tarafından yapıldı. DLCO ve TLC değeri için 80'in altı anormal kabul edildi. FEV1 ve FVC değerleri 80'in altında olup FEV1/FVC değeri

80'in üzerinde olan hastalarda ve TLC değeri 80'in altında olan hastalarda ve DLCO değeri 80'in altında olan hastalarda restriktif patern var olduğu kabul edildi. Obstrüktif değişiklik olarak FEV1/FVC değerinin 80'in altında olması kabul edildi. Amerikan toraks derneğinin algoritmasından faydalandı (77, 78).

LCI testi için ECO-MEDICS (Exhalyzer model, İsviçre) marka cihaz kullanıldı. Hastalar oturur pozisyonda iken test yapıldı. Burunları mandal ile kapatıldı ve uygun silikon maske veya ağızlık ile sakince nefes alıp vermeleri için video izletildi. Kaçak olduğunda test sonlandırıldı. İnert gaz olarak %100 oksijen kullanıldı. LCI her hastaya 3 kez uygulandı ve ortalama değer kabul edildi. Her test arasında makinenin kendi belirlediği süre kadar beklenildi. Bu süre ortalama 150-200 saniye arasındaydı. Her ölçüm yaklaşık 3-5 dakika kadar sürdü ve her hasta için toplam işlem süresi ortalama 15-20 dakikaydı. Yaşı küçük olan hastalarda uyum problemi yaşandığından test süresi büyük çocuklara göre uzun sürdü.

Erken evre ile ileri evredeki hastaların, farklı histopatolojik alt grupların, B semptomu olan ve olmayan hastaların, sadece ABVD alanlar ile COPP-ABV hibrid tedavisini alanların, bleomisin kümülatif dozu 60 ıu/m^2 ve altında olanlar ile 60 ıu/m^2 üzerinde olanların, mediasten tutulumu olan ve olmayan hastaların, mediastene RT alan ve almayan hastaların solunum fonksiyonları karşılaştırıldı.

VERİ ANALİZİ

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile; kategorik veriler için ise sayı ve yüzdeleri ile birlikte sunulmuştur.

Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Parametrik özellik göstermeyen bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Parametrik özellik gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon analizi, parametrik özellik göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Spearman korelasyon analizi yapılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık için %95 Güven Aralığında, 0,05'in altında bulunan p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanılmıştır.



BULGULAR

Hastaların tanı anındaki yaşları 4-18 arasında (median yaş 13) değişmekte olup olup 24'ü (%68) erkek 11'i (%32) kızdı.

Hiçbir hastanın öyküsünde bilinen akciğer hastalığı yoktu. Hastaların solunum sistemine ait şikayetleri sorgulandığında 2 hastanın ara ara öksürük 1 hastanın ara ara nefes darlığı şikayeti olduğu öğrenildi. 32 hasta asemptomatikti.

Hastaların tümünün fizik muayene bulguları normal saptandı.

Hastaların demografik özellikleri, evreleri, histopatolojik alt grupları, aldıkları tedaviler tablo 2 ve 3 de gösterilmektedir.

Tablo 2: Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Kız	11	31.4
	Erkek	24	68.6
Histopatoloji	MC	14	40,0
	NLP	2	5,7
	NS	19	54,3
Mediastinal RT öyküsü	Yok	10	28,6
	Var	25	71.4
Mediasten tutulumu	Yok	13	37,1
	Var	22	62,9
Evre	Erken evre	14	40,0
	İleri evre	21	60,0
B semptomu	Yok	19	54,3
	Var	16	45,7
Akciğer enfeksiyonu öyküsü	Yok	27	77,1
	Var	8	22,9

Tablo 3: Hastaların dökümü ve aldıkları tedaviler

	Tanı yaşı	Cinsiyet	Histoloji	Aldığı kemoterapi	D mean (cGy)	Bleomisin kümülatif dozu (IU/M2)	Evre	Mediastinal RT	B semptomu	Th.BT	Akciğer enfeksiyonu
Vaka 1	17	Kız	NS	2 kür ABVD	-	40	2a	Var	yok	P	Yok
Vaka 2	10	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	-	60	4a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 3	9	Kız	MC	6 kür COPP-ABV	-	60	4s	Var	Yok	N	Var
Vaka 4	17	Kız	NS	6 kür COPP-ABV	-	60	4b	Var	Var	P	Var
Vaka 5	15	Kız	NLP	4 kür ABVD	-	80	2b	Yok	Var	N	Yok
Vaka 6	13	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	675	60	4a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 7	8	Erkek	NLP	6 kür COPP-ABV	674	60	4b	Var	Var	P	Yok
Vaka 8	4	Erkek	NS	4 kür ABVD	72	80	2b	Yok	Var	N	Yok
Vaka 9	6	Erkek	MC	4 kür ABVD	-	80	2a	Yok	Var	N	Yok
Vaka 10	15	Erkek	NS	4 kür ABVD	242.5	80	3a	Var	Yok	N	Yok
Vaka 11	13	Kız	NS	4 kür ABVD	930	80	3a	Yok	Yok	P	Yok
Vaka 12	9	Erkek	NS	6 kür COPP-ABV	510	60	3b	Var	Yok	P	Var
Vaka 13	14	Kız	NS	2 kür ABVD	108.5	40	2a	Yok	Yok	N	Yok
Vaka 14	12	Erkek	MC	6 kür ABVD	1101	120	2b	Var	Var	N	Var
Vaka 15	7	Erkek	MC	3 kür ABVD	100.5	60	2a	Yok	Yok	P	Yok
Vaka 16	15	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	45.4	60	4a	Yok	Yok	P	Yok
Vaka 17	17	Kız	NS	2 kür ABVD	340	40	2a	Var	Yok	N	Yok
Vaka 18	7	Erkek	MC	2 kür ABVD	300	40	2a	Yok	Yok	P	Yok
Vaka 19	7	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	1017.6	60	4b	Var	Var	P	Var
Vaka 20	11	Kız	NS	6 kür COPP-ABV	715.5	60	4b	Var	Var	P	Var
Vaka 21	13	Kız	NS	4 kür ABVD	0.1	80	3a	Yok	Yok	P	Yok
Vaka 22	14	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	761.1	60	4b	Var	Var	P	Yok
Vaka 23	14	Erkek	NS	6 kür COPP-ABV	960.4	60	3b	Var	Var	P	Yok
Vaka 24	7	Erkek	NS	6 kür COPP-ABV	684.6	60	4b	Var	Var	N	Var
Vaka 25	16	Erkek	NS	2 kür ABVD	343.9	40	2a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 26	15	Kız	NS	2 kür ABVD	838.2	40	2a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 27	14	Kız	NS	4 kür ABVD	386	80	2b	Var	Var	P	Yok
Vaka 28	9	Erkek	MC	4 kür ABVD	683.9	80	3a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 29	15	Erkek	NS	4 kür ABVD	345.8	80	2a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 30	17	Erkek	MC	8 kür COPP-ABV	0	80	4b	Yok	Var	P	Var
Vaka 31	18	Erkek	NS	2 kür ABVD	591.5	40	2a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 32	17	Erkek	NS	6 kür COPP-ABV	586.4	60	3b	Var	Var	P	Yok
Vaka 33	16	Erkek	NS	4 kür ABVD	478.6	80	3a	Var	Yok	P	Yok
Vaka 34	6	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	695	60	4b	Var	Var	P	Yok
Vaka 35	11	Erkek	MC	6 kür COPP-ABV	-	60	4b	Var	Var	P	Yok

1. Histopatolojik alt tipe göre hastaların dağılımı ve histopatolojik tipler arasında SFT'lerin karşılaştırılması

Histopatolojik alt tip olarak 14'ü (%40) mikst sellüler, 2'si Nodüler lenfosit predominant(%5.5) ve 19 'u (%54.3) Nodüler sklerozan tip hodgkin lenfoma idi.

Tablo 4: Histopatolojik alt tipler arasında SFT'lerin karşılaştırılması

	MİKST SELÜLER(n:14)		NODULER LENFOSİT PREDOMİNANT(n:2)		NODULER SKLERO- ZAN(n:19)		
	ORTALAMA	SD	ORTA- LAMA	SD	ORTA- LAMA	SD	P
FEV1	91,14	12,34	95,00	16,97	91,37	11,69	0,948
FVC	89,14	14,86	91,00	14,14	88,68	11,66	0,938
FEV1FVC	102,21	8,33	106,50	4,95	104,95	7,63	0,588
PEF	83,07	10,99	77,50	14,85	73,89	12,17	0,086
FEF2575	96,43	18,48	98,50	2,12	95,89	21,93	0,969
DLCO	96,15	13,53	74,50	17,68	86,84	12,86	0,073
TLC	84,85	12,52	90,00	15,56	84,05	9,45	0,828
RV	148,38	50,15	142,50	12,02	118,47	39,88	0,140
FRC	94,31	18,45	107,00	7,07	104,53	31,23	0,441
RVTLC	153,46	40,40	148,50	24,75	135,74	41,39	0,428
LCI	7,83	1,97	7,31	0,61	7,14	0,80	0,527

Hastaların histopatolojik alt tipleri mikst sellüler (MC), nodüler lenfosit predominant (NLP) ve nodüler sklerozan (NS) olarak sınıflandırılmış olup; MC, NLP ve

NS tanılı hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF2575 ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.948, p: 0.938, 0: 0.588, p: 0.086, p: 0.969) MC, NLP ve NS tanılı hastaların LCI ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p: 0.527) MC, NLP ve NS tanılı hastaların DLCO ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (p: 0.073) MC, NLP, NS tanılı hastaların TLC, RV,FRC, RV/TLC ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p:0.828, p:0.140, p:0.441, p: 0.428)

2. Evreye göre hastaların dağılımı ve Erken evre ile İleri evre hastaların SFT'lerinin karşılaştırılması

10 hasta (%28.6) Evre 2A, 4 hasta (%11.4) Evre 2B, 5 hasta (%14.3) Evre 3A, 3 hasta (%8.6) Evre 3B, 3 hasta (%8.6) Evre 4A, 9 hasta (%25.7) Evre 4B, 1 hasta (%2.9) Evre 4S idi. Evre 1 ve 2 olanlar erken evre, evre 3 ve 4 olanlar ileri evre kabul edildiğinde 14 hasta (%40) erken evre 21 hasta (%60) ileri evre idi.

Tablo 5: Erken evre ve ileri evre olan hastalar arasında SFT'lerin karşılaştırılması

	ERKEN EVRE(n:14)		İLERİ EVRE(n:21)		
	ORTALA- MA	SD	ORTALA- MA	SD	P
FEV1	95,43	10,66	88,86	12,07	0,133
FVC	95,71	12,61	84,52	10,98	0,012
FEV1/FVC	101,21	6,82	105,76	7,97	0,109
PEF	76,93	13,96	78,33	11,36	0,649
FEF25/75	95,07	18,86	97,05	20,56	0,814
DLCO	91,57	15,50	88,35	13,45	0,529
TLC	85,07	13,02	84,45	9,13	1,000
RV	122,14	41,87	137,75	46,64	0,345
FRC	100,79	36,13	100,75	17,18	0,564
RV/TLC	131,71	34,32	151,35	42,94	0,227
LCI	7,14	0,73	7,61	1,68	0,575

Erken evre ve ileri evre olan hastalar arasında FEV1, FEV1/FVC, PEF, FEF25/75, DLCO, TLC, RV, FRC, RV/TLC ve LCI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.133, p: 0.109, p: 0.649, p: 0.814, p: 0.529, p: 1.000, p: 0.345, p: 0.564, p: 0.227, p: 0.575)

Erken evre olan hastaların FVC ortalaması 95, ileri evre olan hastaların FVC ortalaması 84 olup erken evre olan hastaların FVC değeri istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu. (p: 0.12)

3. B semptomu olan ve olmayan hastaların dağılımı ve B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında SFT'lerin karşılaştırılması

On altı hastanın (%45.7) B semptomu var, 19 hastanın (%54.3) B semptomu yoktu.

Tablo 6: B semptomu olan ve olmayan hastaların SFT'lerinin karşılaştırılması

	B SEMPTOMU YOK(n:19)		B SEMPTOMU VAR(n:16)		
	ORTALA-MA	SD	ORTALA-MA	SD	P
FEV1	93,37	10,37	89,25	13,34	0,361
FVC	92,68	12,16	84,63	12,39	0,085
FEV1/FVC	102,21	7,41	106,00	7,90	0,149
PEF	76,79	11,82	78,94	13,11	0,304
FEF2575	95,58	20,04	97,06	19,78	0,868
DLCO	88,84	11,36	90,73	17,51	0,768
TLC	84,84	10,78	84,53	11,03	0,889
RV	124,42	47,33	140,07	41,20	0,231
FRC	99,84	30,10	101,93	21,09	0,579
RV/TLC	137,89	45,64	150,07	32,49	0,231
LCI	7,33	1,75	7,53	0,70	0,069

B semptomu olan ve olmayan bu iki grup arasında FEV1, FVC,FEV1/FVC, PEF, FEF2575 ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.361, p:0.085, p:0.149, p:0.304, p:0.868) B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında LCI değeri ortalaması açısından anlamlı

bir fark saptanmadı.(p: 0.69) B semtomu olan ve olmayan hastalar arasında DLCO, TLC, RV,FRC, RV/TLC değeri ortalaması açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.768, p: 0.889, p: 0.231, p: 0.579, p: 0.231)

4. Kemoterapi rejimi sırasında akciğer enfeksiyonu geçirenler ile geçirmeyenlerin SFT'lerinin karşılaştırılması

Tedavi süreci içerisinde 35 hastanın 8'inin akciğer enfeksiyonu geçirdiği kayıtlardan saptandı Bu hastaların tümü ateş ve öksürük şikayeti ile başvuran ve antibiyotik tedavisi sonrası şikayetleri gerileyen hastalardı. Hiçbir hastanın tomografisinde geçirilmiş enfeksiyona ait sekel tespit edilmedi.

Tablo 7: Akciğer enfeksiyonu geçiren grup ile geçirmeyenlerin SFT'lerinin karşılaştırılması

	ENFEKSİYON YOK (n:27)		ENFEKSİYON VAR(n:8)		
	ORTA-LAMA	SD	ORTA-LAMA	SD	P
FEV1	93,48	11,07	84,75	12,51	0,073
FVC	91,04	12,32	82,13	12,49	0,087
FEV1FVC	104,00	7,93	103,75	7,67	0,969
PEF	78,52	12,22	75,25	13,02	0,723
FEF2575	97,96	19,15	90,50	21,51	0,345
DLCO	91,73	14,34	83,00	12,19	0,113
TLC	86,19	10,55	79,88	10,45	0,117
RV	130,73	42,63	133,25	54,31	0,968
FRC	101,46	28,24	98,50	19,21	0,655
RVTLC	140,73	40,36	151,50	41,55	0,465
LCI	7,30	1,51	7,81	0,73	0,028

Akciğer enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen 2 grup arasında FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF2575 değerlerinde anlamlı bir fark saptanmadı.

(sırasıyla p: 0.073, p:0.087, 0.969, p:0.723, p: 0.345) Akciğer enfeksiyonu öyküsü olmayan hastaların DLCO ortalaması 91, akciğer enfeksiyonu geçiren hastaların DLCO ortalaması 83 olarak bulundu. Tedavi süreci boyunca akciğer enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen hastaların DLCO ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. (p:0.113) Akciğer enfeksiyonu öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında TLC, RV, FRC, RV/TLC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.117, p:0.968, p:0.655, p:0.465) Akciğer enfeksiyonu geçirmeyen grubun LCI ortalaması 7.3 akciğer enfeksiyonu geçiren grubun LCI ortalaması 7.81 olarak bulundu. Akciğer enfeksiyonu geçiren grubun LCI değeri geçirmeyenlere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. (p: 0.028)

5. Hastaların aldıkları kemoterapilere göre dağılımı ve kemoterapi rejimlerine göre SFT'lerin karşılaştırılması

Hastaların aldıkları kemoterapi rejimleri dosyalarından irdelendi. 7 hasta (%20) 2 kür ABVD, 1 hasta (%2.9) 3 kür ABVD, 10 hasta (%28.6) 4 kür ABVD, 1 hasta (%2.9) 6 kür ABVD, 15 hasta (%42.9) 6 kür COPP-ABV, 1 hasta (%2.9) 8 kür COPP-ABV almıştı. Hastalar ABVD alanlar ve COPP-ABV alanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve SFT'leri karşılaştırıldı.

Tablo 8: Sadece AVBD alanlar ile COPP-ABV alan hastaların SFT'lerinin karşılaştırılması

	ABVD(n:19)		COPP-ABV(n:16)		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	P
FEV1	94,74	10,13	87,63	12,83	0,111
FVC	93,37	12,18	83,81	11,73	0,038
FEV1/FVC	102,95	7,54	105,13	8,10	0,465
PEF	77,00	12,01	78,69	12,94	0,486
FEF2575	97,32	20,09	95,00	19,66	0,791
DLCO	91,26	14,56	87,67	13,95	0,405
TLC	85,89	11,83	83,20	9,31	0,543
RV	123,63	44,27	141,07	44,96	0,199
FRC	101,26	32,28	100,13	16,48	0,755
RV/TLC	134,05	38,24	154,93	41,01	0,136
LCI	7,54	1,71	7,26	0,79	0,849

ABVD alanlar ile COPP-ABV alanlar arasında FEV1, FEV1/FVC, PEF, FEF2575 ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.111, p: 0.465, p: 0.486, p: 0.791)

Sadece ABVD alanların FVC ortalaması 93, COPP-ABV alanların FVC ortalaması 83 olup ABVD alanlar ile COPP-ABV alanlar arasında FVC ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı, sadece ABVD alanların FVC ortalaması anlamlı yüksek bulundu. (p: 0.038)

ABVD alanlar ile COPP-ABV alanlar arasında DLCO ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (p: 0.405)

ABVD alanlar ile COPP-ABV alanlar arasında TLC,RV,FRC, RV/TLC ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.543, p: 0.199, p:0.755, p:0.136)

ABVD alanlar ile COPP-ABV alanlar arasında LCI ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. (p: 0.849)

KT rejimi sonunda ek KT gereksinimi olan sadece 2 hasta vardı. Bunlardan bir hasta evre 4b olan 6 kür COPP-ABV üzerine tutulum alanı radyoterapiye uygun olmadığından 2 kür COPP-ABV tedavisi aldı, diğeri de evre 2b olan 4 kür ABVD rejimi ve mediastinal radyoterapiye rağmen tam regresyon olmaması üzerine 2 kür daha ABVD kürü alan bir hastaydı Bu 2 hastanın SFT sonuçları ek tedavi almayanlara göre anlamlı bir farklılık göstermedi.

6. Hastaların SFT sonuçlarının değerlendirilmesi

Hastaların Spirometri sonuçlarında, 5 hastanın FEV1 değeri 80'in altında 30 hastanın FEV1 değeri 80'in üstündeydi. 8 hastanın FVC değeri 80'in altında 27 hastanın FVC değeri 80'in üstündeydi. Tüm hastaların FEV1/FVC değerleri normaldi. Spirometri sonuçlarda FEV1 ve FVC değeri 80'in altında olan ve FEV1/FVC ortalaması normal olan 4 hastada restriktif değişiklik düşünüldü. Obstrüktif değişiklik olan hasta yoktu.

Hastaların DLCO sonuçlarında, 10 hastanın DLCO değeri 80'in altında, 24 hastanın 80'in üstündeydi. 1 hasta nonkoopere olduğundan DLCO testini sonlandıramadı. DLCO değeri 80'in altında olan 10 hastanın 8'inin spirometri sonucu normal 2 hastanın spirometride restriktif değişiklikleri mevcuttu.

Hastaların TLC sonuçlarında, 11 hastanın TLC değeri 80'in altında 23 hastanın 80'in üzerinde idi. 1 hasta koopere olamadığından testi sonlandıramadı. TLC değeri 80'in altında olan hastaların sadece 3'ünün aynı zamanda DLCO değeri de 80'in altındaydı. TLC değeri 80'in altında olan 6 hastanın spirometri sonuçları normaldi.

Hastaların LCI sonuçlarında, hastaların LCI ortalaması 7.42 olup minimum LCI değeri 5.61 maksimum LCI değeri 13.78 olarak bulundu. Daha önce hastanemiz Çocuk Göğüs hastalıkları kliniğinde sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmış olan bir çalışmada

LCI ortalaması 7.28 bulunmuş olup hastalarımızın LCI ortalamasının sağlıklı çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı olmadığı görüldü.

Tablo 9: Hastaların SFT sonuçları

	N	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Maksimum	Minimum
FEV1	35	91,49	11,82	91,00	116,00	65,00
FVC	35	89,00	12,75	89,00	125,00	60,00
FEV1FVC	35	103,94	7,76	104,00	119,00	91,00
DLCO	34	89,68	14,19	90,50	118,00	62,00
TLC	34	84,71	10,72	83,00	110,00	67,00
LCI	34	7,42	1,37	7,07	13,78	5,61

7. Mediastene RT alan ve almayanların SFT'lerinin karşılaştırılması

Mediastene radyoterapi alan ve almayan hastalar 2 gruba ayrılarak incelendi. 10 hasta mediastene RT almamış, 25 hasta almıştı.

Tablo 10: Mediastene radyoterapi alan ve almayan hastaların SFT'lerinin karşılaştırılması

	MEDIÁSTENE YOK(n:10)		RT	MEDIÁSTENE RT VAR(n:25)		
	ORTALAMA	SD		ORTALAMA	SD	P
FEV1	95,20	12,66		90,00	11,40	0,360
FVC	94,60	13,16		86,76	12,13	0,195
FEV1FVC	101,20	7,36		105,04	7,79	0,256
PEF	81,40	10,59		76,32	12,82	0,242
FEF2575	94,60	20,15		96,92	19,81	0,756
DLCO	88,50	17,17		90,17	13,14	0,677
TLC	84,20	14,27		84,92	9,23	0,691
RV	133,50	54,85		130,42	41,17	0,955
FRC	92,70	23,85		104,13	26,81	0,290
RV/TLC	145,30	54,00		142,42	34,40	0,806
LCI	7,26	0,82		7,48	1,56	0,850

Mediastene RT alan ve almayan hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF, FEF2575 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.360, p: 0.195, p:0.256, p:0.242, p: 0.756) Mediastene RT alan hastaların DLCO ortalaması 90 almayan hastaların DLCO ortalaması 88 bulundu. Bu iki grubun DLCO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p: 0.677) Mediastene RT alan ve almayan hastaların TLC, RV, FRC, RV/TLC ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (sırasıyla p: 0.691, p: 0.955, p: 0.290, p: 0.806) Mediastene RT alan hastaların LCI ortalaması 7.48 alma-

yan hastaların LCI ortalaması 7.26 saptandı ve bu iki grubun LCI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p:0.850)

Tablo 11: Hastaların akciğere aldıkları ortalama radyasyon dozu (d mean)

	N	Ortalama	SD	Ortanca	Maksimum	Minimum
D MEAN(cGy)	28	506,70	323,90	548,20	1101,00	0,00

Tablo 12: Akciğere alınan ortalama radyasyon dozu (d mean) ile solunum fonksiyonlarının korelasyonu (r değerleri)

	FEV1	FVC	FEV1/FVC	DLCO	TLC	LCI
D mean	0.069	-0.142	0.347	0.141	0.051	0.127

Hastaların akciğere aldığı ortalama radyasyon dozu ile solunum fonksiyon testlerinden sadece FVC arasında zayıf, negatif korelasyon saptandı. Alınan ortalama radyasyon dozu arttıkça FVC değerinin azaldığı görüldü. Bu negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer solunum fonksiyon testi sonuçları ile “d mean” arasında negatif korelasyon saptanmadı.

LCI ile akciğere alınan radyasyon dozu ile de zayıf pozitif ve istatistiksel olarak anlamsız korelasyon saptandı.(r: 0.127)

8. Bleomisin kümülatif dozunun SFT üzerine etkisi

Hastaların aldığı bleomisin kümülatif dozları dosyalarından hesaplandı. Minimum bleomisin kümülatif dozu 40 ıu/m² olup maksimum bleomisin kümülatif dozu 120 ıu/m² saptandı. Median değer 60 ıu/m² saptandı. Bleomisini kümülatif 60 ıu ve altındaki dozda alanlarla 60’ın üstünde alanların SFT’leri karşılaştırıldı.

Tablo 13: Bleomisin kümülatif dozu 60 IU/m2 ve altında olanlar ile 60 IU/m2 üzerinde olanların SFT'lerinin karşılaştırılması

	60 IU/M2 ve altı (n:23)		60 IU/m2 üstü (n:12)		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	P
FEV1	91,26	13,05	91,92	9,54	0,972
FVC	89,91	14,59	87,25	8,45	0,394
FEV1FVC	102,78	7,86	106,17	7,37	0,169
PEF	77,74	13,00	77,83	11,34	0,876
FEF2575	93,74	18,53	101,08	21,60	0,348
DLCO	88,23	13,19	92,33	16,13	0,339
TLC	84,45	10,92	85,17	10,80	0,745
RV	133,23	48,43	127,83	38,90	0,843
FRC	99,91	25,93	102,33	27,64	0,885
RVTLC	144,68	42,06	140,67	38,43	0,759
LCI	7,04	0,72	8,10	1,97	0,071

Bu 2 grubun SFT sonuçları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (**p>0.05**)

Tablo 14: Hastaların Spirometri, DLCO ve LCI testleri arasındaki korelasyonun incelenmesi (r değerleri)

	DLCO	TLC	RV	FRC	LCI
FEV1	0.308	0.684	0.326	0.443	-0.343
FVC	0.202	0.543	0.240	0.333	-0.403
FEV1/FVC	-0.33	0.138	0.014	0.117	0.130
PEF	0.325	0.241	0.048	0.071	-0.013
FEF25-75	0.368	0.258	0.247	0.209	-0.028
DLCO		0.261	0.455	0.281	-0.106
TLC			0.369	0.384	0.071
RV				0.473	0.080
FRC					-0.316

Bold r: p <0.05 ifade etmektedir.

Hastaların LCI değerleri ile FEV1 değerleri arasında orta düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. (p: 0,047 r:-0,343). Hastaların LCI değerleri ve FVC değerleri arasında da orta düzeyde, negatif ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (p:0,018 r:-0,403)

Hastaların LCI değerleri ile DLCO değerleri arasında da negatif bir korelasyon saptandı. DLCO değeri yüksek olan hastalarda LCI daha düşük saptandı. Bu negaitif korelasyon istatistiksel anlamlı değildi. (p:0,553 r: -0,106)

Hastaların DLCO ve FEF2575 değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (p:0,032 r:0,368)

Hastaların FEV1 ve FEF2575 değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r 0,404 p: 0,016)

Hastaların FEV1/FVC oranları ile FVC değerleri arasında orta düzeyde negatif ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. (r: -0,402, p: 0,017)

Hastaların PEF değerleri ile FEV1 değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. (r: 0,348 p: 0,041)

Hastaların FEF2575 değerleri ile FEV1/FVC değerleri arasında pozitif, güçlü ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. (r:0,664 p:0,000)

Hastaların TLC değerleri ile FEV1 değerleri arasında pozitif, güçlü ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r:0,684 p: 0,000)

Hastaların TLC değerleri ile FVC değerleri arasında pozitif, güçlü ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r: 0,543 p:0,001)

Hastaların TLC değerleri ile RV değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r:0,369 p:0,032)

Hastaların RV değerleri ile DLCO değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (p: 0,007r: 0,455)

Hastaların RV/TLC değerleri ile FRC değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r: 0,408 p: 0,016)

Hastaların TLC değerleri ile FRC değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r:0,384p:0,025)

Hastaların RV değerleri ile FRC değerleri arasında pozitif, orta düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (p: 0,005r: 0,473)

Hastaların RV değerleri ile RV/TLC değerleri arasında pozitif, çok güçlü düzeyde ve istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı. (r: 0,874 p: 0,000)

Hastalarımızın korelasyon test sonuçlarında beklenildiği üzere Spirometrik sonuçlardan FEV1 ve FVC değerleri ile LCI arasında anlamlı bir negatif korelasyon ve bu iki değer ile TLC arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı. LCI ile DLCO arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif korelasyon saptandı. LCI arttıkça hastaların FEV1, FVC ve DLCO değerlerinin düştüğü görüldü.

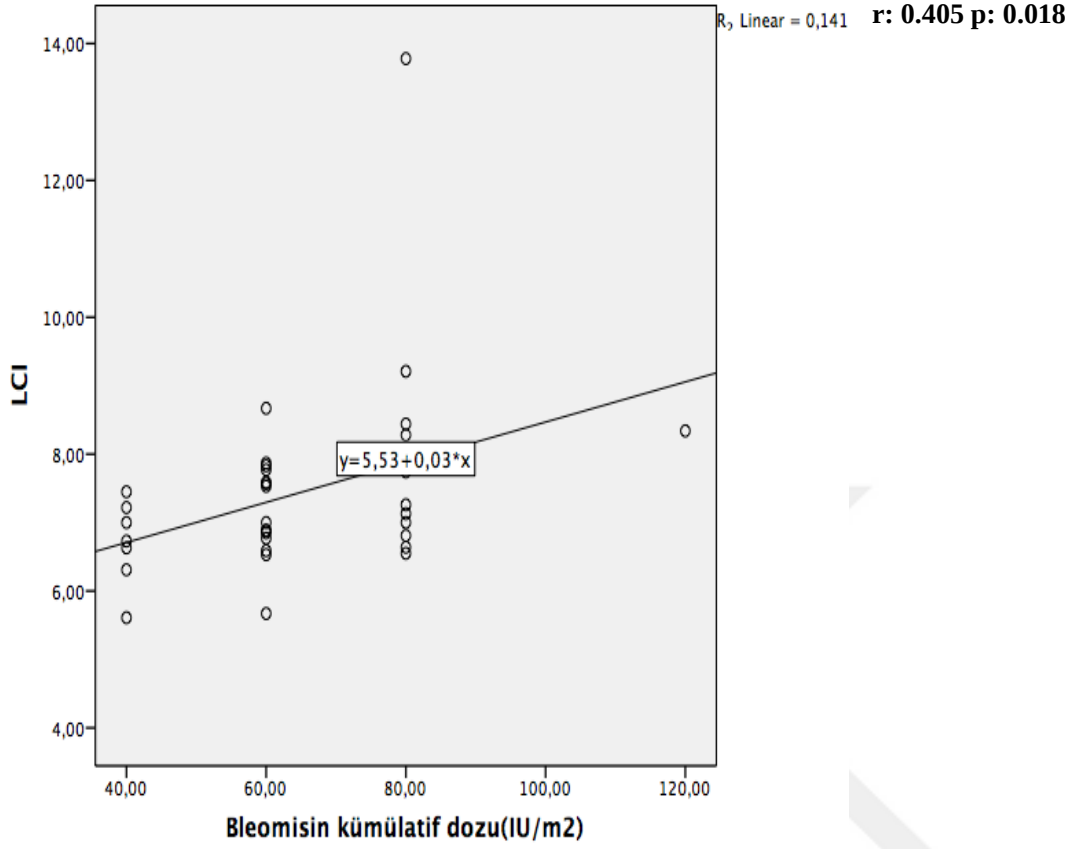
Tablo 15: Hastaların bleomisin kümülatif dozu ve akciğere alınan ortalama radyasyon miktarı (d mean) ile solunum fonksiyon test sonuçlarının korelasyonu

	Bleomisin kümülatif dozu	D mean
FEV 1	-0.117	0.069
FVC	-0.360	-0.142
FEV1/FVC	0.349	0.347
DLCO	0.230	0.141
TLC	0.039	0.051
LCI	0.405	0.127

Bold r: p <0.05

Bleomisin kümülatif dozu ile LCI ve FEV1/FVC arasında anlamlı pozitif korelasyon ve bleomisin kümülatif doz ile FVC arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Akciğere alınan ortalama radyasyon dozu ile FVC arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı.

Bleomisin kümülatif dozu ile LCI arasındaki korelasyon eğrisi



Hastaların bleomisin kümülatif dozu arttıkça LCI değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü. Bu durumun bleomisin kümülatif dozu arttıkça küçük hava yollarında meydana gelen hasardan kaynaklanabileceği düşünüldü.

Tablo 16: Sağlıklı kontrol grubu ile çalışmamızdaki hastaların LCI değerlerinin karşılaştırılması

	Referans çalışma (n:30)		Çalışmamız (n:34)		
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	P değeri
LCI	7.28	0,80	7.42	1.37	0.856

Hastanemiz Çocuk Göğüs Hastalıkları kliniğinde 30 sağlıklı çocuk üzerinde yapılmış bir çalışmada LCI 7.28 saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar LCI değeri 7.28'in

üzerinde ve 7.28'in altında olanlar olarak 2 gruba ayrıldı ve bu hastaların Spirometri ve DLCO sonuçları arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı.

Tablo 17: Çalışmamızdaki hastalardan LCI 7.28'in altında ve üstünde olan iki grubun solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

	LCI 7.28 altı		LCI 7.28 üstü		
	Ortalama	SD	Ortalama	Std. Sapma	P değeri
FEV1	94,35	8,78	89,14	13,72	0,136
FVC	92,3	8,02	86,07	16,04	0,083
FEV1/FVC	103,35	7,44	104,93	8,64	0,551
PEF	77,7	13,43	77,57	11,4	0,687
FEF2575	97,1	19,87	95,29	20,7	0,793
DLCO	92,15	13,9	86,14	14,36	0,302
TLC	84,1	8,85	85,57	13,26	0,820
RV	124,25	41,99	141,43	48,19	0,263
FRC	106,05	29,47	93,21	19,04	0,167
RVTLC	138,6	43,58	149,93	35,49	0,270

Çalışmamızdaki hastalardan LCI 7.28 üstündekiler ve 7.28 altındakilerin SFT sonuçlarının karşılaştırılması yukarıdaki tabloda gösterilmiştir. İki grubun SFT sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 18: Spirometri ve DLCO değeri 80'in altında ve üzerinde olan hastaların LCI değerlerinin karşılaştırılması

	LCI					P
	Ortalama	SD	Medyan	Maksimum	Minimum	
FEV1 80 altı	7,61	,75	7,82	8,28	6,53	0,363
FEV1 80 ve üstü	7,39	1,44	7,00	13,78	5,61	
FVC 80 altı	7,95	,79	7,87	9,21	6,64	0,020
FVC 80 ve üstü	7,28	1,47	7,00	13,78	5,61	
PEF 60 in altı	7,34	,75	7,34	7,87	6,81	0,770
PEF60 ve üstü	7,42	1,41	7,07	13,78	5,61	
FEF2575 80 in altı	7,23	,90	7,45	8,28	5,67	0,848
FEF2575 80 ve üstü	7,46	1,48	7,00	13,78	5,61	
DLCO 80 in altı	7,36	,62	7,34	8,44	6,53	0,571
DLCO 80 ve üstü	7,44	1,60	7,00	13,78	5,61	
TLC 80 in altı	7,06	,94	6,88	8,34	5,61	0,429
TLC 80 ve üstü	7,59	1,53	7,13	13,78	6,31	
FRC 80 in altı	8,21	2,52	7,26	13,78	6,63	0,406
FRC 80 ve üstü	7,21	,85	7,00	9,21	5,61	

Çalışmamızdaki hastalardan FEV1 değeri 80'in altında ve üstünde olan hastaların LCI ortalamaları karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunamadı.(**p:0.363**) FVC değeri 80'in altında olan ve üstünde olan hastaların LCI değerleri arasında anlamlı bir fark vardı ve FVC değeri 80'in üstünde olan hastaların LCI değeri anlamlı düşük bulundu.(**p:0.02**) Hastalarımızın solunum fonksiyon testlerinin korelasyon sonucunda da FVC ve LCI değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon olması

da bu durumu desteklemektedir. TLC ve DLCO değeri 80'in altında olanlar ile olmayanların LCI ortalaması arasında anlamlı bir fark saptanmadı. **(sırasıyla p: 0.429, p:0.571)**

Sonuç olarak verilerimizin istatistiksel analizi yapıldığında ileri evre hastalarımızın erken evre hastalara göre, COPP-ABV hibrid tedavisi alanların sadece ABVD alanlara göre FVC değeri düşük bulundu. Tedavi sürecinde akciğer enfeksiyonu geçirenlerin LCI değeri geirmeyenlere göre anlamlı yüksek bulundu. Bleomisin kümülatif dozu ile LCI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Histopatolojik alt tipler arasında, B semptomu olan ve olmayan hastalar arasında, Mediastene RT alan ve almayan hastalar arasında SFT sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Spirometri, Diffüzyon kapasitesi ve LCI olmak üzere 3 farklı solunum fonksiyon testi hastalara uygulandı ve yaptığımız karşılaştırmada onkolojik hastaların akciğer disfonksiyonunu değerlendirmede birbirlerine belirgin bir üstünlükleri olmadığı görüldü.

TARTIŞMA

Hodgkin lenfomada multimodal tedavi yaklaşımları ile ileri evre vakalarda hi %90'lara varan kür oranları bildirilmektedir. Günümüzde sağ kalımı yüksek bu hastalıkta tedaviye bağlı geç yan etkilerin de önlenmesi, erken saptanması ve erken tedavisini hedefleyen çalışmalar yapılmaktadır.

Bazı çalışmalarda Hodgkin lenfoma hastalarının uzun dönemde maruz kaldıkları bu geç yan etkilere bağlı mortalite oranlarının hastalığın primer olarak neden olduğu mortalite oranını geçtiği görülmüştür. Bu durum uzun dönem yan etkilerin önlenmesine yönelik çalışmaların önemini artırmaktadır. (77) Biz de çalışmamızda Hodgkin lenfoma tedavisinin bilinen yan etkileri arasında olan uzun dönem pulmoner yan etkileri araştırmayı ve solunum fonksiyon testlerinden LCI'ın bu yan etkileri saptamada spirometri ve DLCO dan daha hassas olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hodgkin lenfoma dünyada %60-70 oranında erken evrede tespit edilmektedir (79). Çalışmamızda hastalar Evre1 ve Evre 2 olanlar erken evre, Evre 3 ve Evre 4 olanlar ileri evre olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalarımızın 14'ü (% 40'ı) erken evre olup 21'i (% '60ı) ileri evre idi. Çalışmamızda erken evre ve ileri evre olan hastaların solunum fonksiyonları karşılaştırıldığında FVC değerinin ileri evre olan hastalarda anlamlı düşük olduğu görülmüştür. COPP/ABV alan hastalar ile ABVD alan hastaların solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında COPP/ABV alanlarda aynı şekilde FVC değerinin anlamlı düşük olduğu görülmüş olup ileri evre hastalardaki bu FVC düşüklüğü COPP/ABV tedavisi almaları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda histopatolojik alt türler arasında solunum fonksiyon testleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu durum histopatolojik alt tipler arasında bleomisin kümülatif dozu ve akciğere alınan ortalama radyasyon dozu arasında anlamlı bir fark olmaması ile ilişkilendirilebilir.

HL tanılı hastalarda %25 oranında tanı anında B semptomu mevcut olup hastalar genellikle (%70) erken evrede tanı alırlar. (79) 19 hastamızda (%54.3) ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı ile karakterize B semptomları mevcut olup 16 hastamızda (%45.7) B semptomları yoktu. Çalışmamızda B semptomu olan ve olmayan hastaların uzun dönem solunum fonksiyon test sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum bu iki grup arasında bleomisin kümülatif dozu ve akciğere alınan ortalama radyasyon dozu arasında da anlamlı bir fark olmaması ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızdaki hastalardan kemoterapi rejimi sırasında akciğer enfeksiyonu geçiren 8 hasta, akciğer enfeksiyonu öyküsü olmayan 27 hasta vardı. Bu iki grup arasında LCI değeri akciğer enfeksiyonu geçiren grupta anlamlı yüksek bulunduğu halde Spirometri ve DLCO sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum bize kemoterapi rejimi sırasında akciğer enfeksiyonu geçiren bu hastalarda mevcut olan akciğer disfonksiyonunun ve subklinik değişikliklerin erken dönemde LCI ile saptanabileceğini düşündürdü.

Santaro ve arkadaşlarının yaptığı ABVD ve MOPP tedavileri arasında tedaviye bağlı uzun dönemde gelişebilecek yan etkiler karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında kardiyopulmoner yan etkiler açısından anlamlı bir farklılık saptanmayıp gonadal toksisite ve AML gelişim riski MOPP rejimi alanlarda daha yüksek bulunmuştur. (5) Çalışmamızdaki hastaların kemoterapi rejimleri incelendiğinde 7 hastanın 2 kür ABVD, 1 hastanın 3 kür ABVD, 10 hastanın 4 kür ABVD, 1 hastanın 6 kür ABVD, 15 hasta 6 kür COPP-ABV ve 1 hasta 8 kür COPP-ABV almıştır. Hastalar ABVD alanlar ve COPP-ABV alanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmış ve bu iki grubun SFT sonuçları karşılaştırılmıştır. 2 grup arasında COPP-ABV alanların FVC değeri sadece ABVD alanlara göre anlamlı düşük bulundu. Diğer SFT sonuçlarında anlamlı bir fark saptanmadı.

William ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sadece ABVD alanlar ve COPP-ABV alanların akciğer fonksiyonları değerlendirilmiş ve sadece ABVD alanlarda

pulmoner toksisitenin COPP-ABV alanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum COPP-ABV tedavisindeki steroidin koruyucu etkisi ve ABVD rejiminde hastaların bleomisine daha yüksek oranda maruz kalmaları ile ilişkilendirilmiştir(82). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmanın sonucu ile uyumsuz olarak COPP-ABV alanların FVC değerleri sadece ABVD alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

2011 yılında yayınlanan ve erişkinlerde yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada ABVD'nin daha az myelotoksisite oluşturduğu, tamamen intravenöz olduğu, sekonder malignite ve infertilite gibi etkilerin COPP- ABV'ye göre daha az olduğu fakat kardiyopulmoner yan etkilerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. (83). Çalışmamızda ABVD alanlar ile COPP-ABV tedavisini alanlar arasında FVC dışında diğer solunum fonksiyon test sonuçları açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

FVC değerinde azalma açısından European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) H6 çalışmasına göre 6 kür ABVD'yi takiben RT verilen grup ile 6 kür MOPP'u takiben RT verilen grup karşılaştırıldığında bizim çalışmamızın aksine ABVD tedavisini takiben RT alan grubun FVC değeri daha düşük bulunmuş.(84) Santoro tarafından yapılan ve 237 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ise hastalar akciğer fonksiyonları açısından incelendiğinde MOPP ve ABVD alanlar arasında solunum fonksiyon testleri arasında çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark bulunmamıştır. (5)

Uzun yıllardır bildiğimiz gibi Bleomisin HL tedavisinde önemli yeri olan ve germ hücreli tümörlerin tedavisinde de kullanılan, Streptomyces verticillus'un bir alt türünden, 1966'da izole edilen bir antitümör antibiyotik olarak tanımlanabilir. (85) Bleomisin tedavisiyle ilgili en korkulan durum %10 hasta grubunda görülme riski olan ve nadir de olsa mortal seyredebilen interstisyel pulmoner fibrozis geliştirme potansiyeli olup hastalar bu açıdan uzun dönemde solunum fonksiyonları açısından izlenmektedir(86) Danimarka testis kanseri veritabanında verilen bilgiye göre BEP

tedavisi almış 565 hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyonları karşılaştırıldığında ve hastaların bleomisin kümülatif dozu sınırlı tutulduğu takdirde tedavi sonrası FEV1-FVC değerlerinin değişmediği görülmüş olup hastaların %9'luk kesiminin DLCO değerlerinde anlamlı kabul edilen %25 düşüş olduğundan bleomisin tedavisi kesilmiş. Aynı veritabanına göre akut nonfatal akciğer hasarı geliştiren hastaların oranı %2 olarak saptanmış ve meydana gelen 15 ölümden sadece 1'i (%0.17) bleomisin ilişkili akciğer hasarı kaynaklı bulunmuştur. (87) Bleomisin kümülatif dozunun artmasıyla solunum fonksiyonlarının bozulması arasındaki ilişkiyi inceleyen 2010 yılında 96 germ hücreli tümör tanılı hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada bleomisinin pulmoner fibrozis, organize pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni yapabildiği gösterilmiş. Bu çalışmada hastaların %14.6'sında bleomisine bağlı pulmoner toksisite gelişmiş olup bunların %5.2'sinin pulmoner zis, %5.2'sinin organize pnömoni, %4.2'sinin nonspesifik interstisyel pnömoni olduğu belirtilmiş ve akciğer toksisitesinin yaşla ve kümülatif bleomisin dozuyla ve düşük GFR ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. (88) Rajkumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kümülatif bleomisin dozunun ortanca değeri 62 IU/m² saptanmıştır. Bu çalışmada saptanan SFT anormallik oranları "FVC de %13,2 FEV1 de %13,2, FEV1/FVC de %13,2 FEF25-75 de %10,5" olarak sonuçlanmıştır.(89) Bizim çalışmamızda ise kümülatif bleomisin dozunun ortanca değeri 60 IU/m² (min:40-max:120), saptanmış olup çalışmamızdaki solunum fonksiyon testi anormallik oranları ise referans değeri 80 alındığında "FVCde %22.9, FEV1 de %14.3 saptandı. FEV1/FVC oranı tüm hastalarımızın 80'in üstünde ve normal bulundu. Çalışmamızda Bleomisinin kümülatif dozu ile solunum fonksiyonları arasındaki korelasyon incelendiğinde FEV1 değeri ile bleomisin kümülatif dozu arasında zayıf ve istatistiksel açıdan anlamsız bir korelasyon varken FVC, FEV1/FVC ve LCI değerleri ile bleomisin kümülatif dozu arasında orta düzeyde, pozitif ve istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı. Bu durum modern tedavilerde bleomisin kümülatif dozunun sınırlı tutulmasıyla ve toksik dozlara çıkılmamasıyla açıklanabilir.

Hodgkin tedavisinde kullanılan radyoterapinin de geç yan etkilerinden birisinin radyasyon pnömonisi ve radyasyona bağlı fibrozis olduğu bilinmektedir.(80). Bossi ve arkadaşlarının çalışmasında 27 hastanın 19'u mediastene radyoterapi almış ve mediastene radyoterapi alan ve almayan iki grubun solunum fonksiyon testleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş.(90). Meyer ve arkadaşlarının 2005'te 399 hasta üzerinde yaptığı çalışmada sadece ABVD alanlar ve ABVD ile beraber radyoterapi alan hastaların karşılaştırılmış ve erken evre hastalarda bu iki grup arasında solunumsal yan etkiler ve sağkalım açısından anlamlı bir fark gözlenememiştir. Bizim çalışmamızda ise 35 hastanın 25'i mediastene radyoterapi almıştı. Mediastene radyoterapi öyküsü olan ve olmayan iki grup arasında SFT sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum günümüzde modern yaklaşım olan hastaların sadece tutulmuş alana radyoterapi alması prensibiyle ilişkilendirilebilir. (91) Bizim çalışmamızdaki bu sonuç literatürdeki bu iki çalışma ile uyum göstermektedir.

Hastalarımızın solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için kullandığımız solunum fonksiyon testlerinden biri de akciğer temizleme indeksi (LCI) idi. Literatürde daha önce HL hastalarında akciğer fonksiyonlarının LCI ile değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı. LCI daha önce kistik fibrozis ve astımlı hastalara uygulanmış ve küçük havayolu hastalığını saptamada spirometreden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. (92, 93) Biz de bu çalışmalardan yola çıkarak HL hastalarının takipte ve geç dönemde karşı karşıya oldukları pulmoner geç yan etkileri saptamada LCI'nin spirometre ve DLCO'ya üstünlüğü olup olmadığını araştırmak amacıyla hastalarımıza bu testi uyguladık. Non-invaziv olması, güçlü manevralar gerektirmemesi her yaştan gruba yapılabilmesini sağlar. Küçük hava yollarını tutan hastalıklardaki ventilasyon dengesizliğini saptayarak sorunu daha erken saptayabilmektedir. 35 hastanın solunum fonksiyonları hastanemiz göğüs hastalıkları kliniğinde bulunan akciğer temizleme indeksi (LCI) ile değerlendirildi. Çalışmamızdaki hastaların LCI ortalaması 7.42 saptandı. Minimum LCI değeri 5.61, maksimum LCI değeri 13.2 saptandı. Hastalarımızın LCI

değerlerini sağlıklı çocukların sonuçları ile karşılaştırmak amacıyla daha önce sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmış olan çalışmaları inceledik. Gustafson PM ve Horsley AR.'nin sırasıyla 2003 yılında (94) ve 2008 yılında (73) yaptıkları çalışmalar incelendiğinde sırasıyla 28 sağlıklı çocukta ve 12 sağlıklı çocukla LCI testi yapılmış olup hastaların LCI ortalaması 6.3 olarak saptanmıştır.

Kliniğimizde uyguladığımız gibi nitrojen bazlı LCI ile yapılan 2 adet sağlıklı çocuk çalışması incelendiğinde 2012 yılında 44 sağlıklı çocuğun LCI ortalaması 6.54 saptanmış(95) ve yakın tarihli olarak 2015'te 17 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada LCI ortalaması 7.3 olarak bulunmuştur. (96) Çalışmaya dahil ettiğimiz 35 hastanın 1'i nonkoopere olduğundan testi sonlandıramadı ve değerlendirmeye alınmadı. 34 hastamızın LCI ortalaması 7.42 saptandı ve bu çalışmalardaki sağlıklı çocuklarla kıyaslandığında yüksek bulundu. Marmara üniversitesi çocuk göğüs hastalıklarında 30 sağlıklı çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada LCI ortalaması 7.28 saptanmış olup bu ortalama ile hastalarımızın LCI ortalaması arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Çocuk göğüs hastalıkları kliniğinde daha önce aynı teknisyen ve aynı cihazla 30 sağlıklı çocukta yapılmış olan kontrollerde LCI ortalaması 7.28 bulunmuştur. Hastalarımızın sonuçlarını bu referansa göre değerlendirdiğimizde 7.28 değerinin altında 20 hasta, 7.28 değerinin üstünde 14 hasta mevcuttu. Bu iki grubun Spirometri ve DLCO parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hastalarımızın LCI değerleri ile bu çalışmadaki sağlıklı çocukların LCI ortalaması ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve anlamlı bir yükseklik bulunmadı.

ÖZET VE SONUÇ

Bu çalışmada tedavi kesiminin üstünden en az 6 ay geçmiş, tanı anındaki yaşları 4 ile 18 arasında olan 24'ü (%68.6) erkek, 11'i(%31.4) kız toplam 35 Hodgkin hastasının pulmoner geç yan etkileri irdelendi. Spirometrede 4 hastada (%11) , DLCO ile 10 hastada (%28), TLC ile 11 hastada (%31) hastada restriktif değişiklikler saptandı. Obstrüktif değişiklik saptanan hasta olmadı.

Histopatolojik alt tipler arasındaki farklılığın, hastalığın evresinin, mediastene radyoterapi almanın, tanı anında B semptomu varlığının, kemoterapi protokolünün hastaların SFT sonuçlarını önemli oranda değiştirmedığı görüldü.

Bleomisin kümülatif dozu ile solunum fonksiyon testi sonuçları arasındaki korelasyon incelendiğinde FEV1 ile FVC arasında negatif korelasyon, FEV1/FVC ile LCI arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Bleomisin kümülatif dozu 60ıu/m2 ve 60 ıu/m2 altında olanlar ile 60 ıu/m2 üzerinde olan hastaların SFT sonuçları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tedavi esnasında akciğer enfeksiyonu geçiren ve geçirmeyen iki gruptan LCI değeri akciğer enfeksiyonu geçiren grupta anlamlı yüksek bulunurken diğer parametreleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç bize tedavi sırasında akciğer enfeksiyonu geçiren hastaların uzun dönemde solunum fonksiyonlarının LCI ile takip edilebileceğini düşündürdü.

Hastaların LCI ortalaması 7.42 olarak bulundu ve bu değer hastanemizde sağlıklı çocuklar üzerinde yapılmış olan çalışma ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.

Spirometri ve difüzyon kapasitesi sonuçlarında anormallik saptanan hastalar ile saptanmayanlar arasında akciğer temizleme indeksi değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı

Onkolojik tedavilerin pulmoner geç yan etkilerinin erken tanı ve takibinde spiro-metriye ek olarak DLCO nun da yapılmasının uygun olduğu,. LCI'ın restriksiyonu göstermede bir üstünlüğü olmadığı anlaşıldı.

Onkoloji hastalarında tedavi sonrası uzun dönemde meydana gelen pulmoner yan etkiler soucu gelişen nefes darlığı, çabuk yorulma, kronik yorgunluk gibi durumlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.Hodgkin lenfoma gibi sağ-kalımı yüksek bir malignitede de pulmoner morbiditelerin önlenmesine, gelişen morbiditelerin de erken saptanmasına ve tedavisine yönelik çalışmalar devam etmeli, hastalar tedavi sonrasında pulmoner geç yan etkiler açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Çalışmanın eksik yönleri:

- Hasta sayısının az olması
- Haastaların tedavi öncesi solunum fonksiyon testlerinin olmaması

KAYNAKLAR

1. Jóna Á, Illés Á, Szemes K, Miltényi Z. [Pulmonary alterations in Hodgkin lymphoma]. *Orv Hetil.* 2016;157(5):163-73.
2. Opstal-van Winden AWJ, de Haan HG, Hauptmann M, Schmidt MK, Broeks A, Russell NS, et al. Genetic susceptibility to radiation-induced breast cancer after Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2019;133(10):1130-9.
3. Azambuja E, Fleck JF, Batista RG, Menna Barreto SS. Bleomycin lung toxicity: who are the patients with increased risk? *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(5):363-6.
4. Jóna Á, Miltényi Z, Ujj Z, Garai I, Szilasi M, Illés Á. Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1291-7.
5. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5(1):27-37.
6. Adamson IY, Bowden DH. The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *The American journal of pathology.* 1974;77(2):185.
7. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*; Elsevier; 2005.
8. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology E-Book*; Elsevier Health Sciences; 2013.
9. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*; Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
10. Cleary SF, Link MP, Donaldson SS. Hodgkin's disease in the very young. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(1):77-83.
11. Strenberg C. *Über eine Eigenartigkeit unter dem Bilde der Pseudoleukemie verlaufende Tuberculose des lymphatischen Apparates* Z Heilkd. 1898;19:21.
12. Osler W. *The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine*; D. Appleton; 1910.
13. MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. *Med Hist.* 1966;10(4):374-85.
14. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol.* 2016;53(3):209-15.

15. Ansell SM, editor Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
 16. Sherief LM, Elsafy UR, Abdelkhalek ER, Kamal NM, Elbehedy R, Hassan TH, et al. Hodgkin lymphoma in childhood: clinicopathological features and therapy outcome at 2 centers from a developing country. *Medicine*. 2015;94(15).
 17. Jarrett A, Armstrong A, Alexander E. Epidemiology of EBV and Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology*. 1996;7(suppl_4):S5-S10.
 18. Linabery AM, Erhardt EB, Richardson MR, Ambinder RF, Friedman DL, Glaser SL, et al. Family history of cancer and risk of pediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group study. *International journal of cancer*. 2015;137(9):2163-74.
 19. Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1522-8.
 20. Grewal R, Irimie A, Naidoo N, Mohamed N, Petrushev B, Chetty M, et al. Hodgkin's lymphoma and its association with EBV and HIV infection. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(2):102-14.
 21. Serrano M, Bellas C, Campo E, Ribera J, Martín C, Rubio R, et al. Hodgkin's disease in patients with antibodies to human immunodeficiency virus a study of 22 patients. *Cancer*. 1990;65(10):2248-54.
 22. Maffeis M, Notarangelo LD, Schumacher RF, Soncini E, Soresina A, Lanfranchi A, et al. Primary Immunodeficiencies and Oncological Risk: The Experience of the Children's Hospital of Brescia. *Front Pediatr*. 2019;7:232.
 23. Tanyildiz HG, Dincaslan H, Yavuz G, Unal E, Ikinciogulları A, Dogu F, et al. Lymphoma secondary to congenital and acquired immunodeficiency syndromes at a Turkish pediatric oncology center. *Journal of clinical immunology*. 2016;36(7):667-76.
 24. Aggarwal P, Limaïem F. Reed Sternberg Cells. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
25. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361.
 26. Delsol G. Histopathological diagnosis of Hodgkin's disease. *La Revue du praticien*. 1998;48(10):1060-4.

27. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol*. 2016;53(3):148-54.
28. Percival M-EM, Hoppe RT, Advani RH. Bulky mediastinal classical Hodgkin lymphoma in young women. *Oncology*. 2014;28(3).
29. Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD. Cancer management: a multidisciplinary approach: F.A. Davis Company; 2003.
30. Gobbi PG, Cavalli C, Gendarini A, Crema A, Ricevuti G, Federico M, et al. Reevaluation of prognostic significance of symptoms in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1985;56(12):2874-80.
31. Seymour JF. Splenomegaly, Eosinophilia, and Pruritis: Hodgkin's Disease, or...? *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 1997;90(4):1719-20.
32. Brice P, Marolleau J, D'Agay M, Epardeau B, Gisselbrecht C. Autoimmune hemolytic anemia disclosing Hodgkin's disease associated with Castleman's disease. *Nouvelle revue française d'hématologie*. 1991;33(3):273-4.
33. Bergmann J, Buchheidt D, Waldherr R, Maywald O, van der Woude FJ, Hehlmann R, et al. IgA nephropathy and Hodgkin's disease: a rare coincidence. Case report and literature review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(1):e16-e9.
34. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: principles & practice of oncology: Lippincott-Raven; 1997.
35. Carr I. The Ophelia syndrome: memory loss in Hodgkin's disease. *The Lancet*. 1982;319(8276):844-5.
36. Pflieger G, Posan E, Glaub D, Telek B, Rak K. Hodgkin's disease and memory loss: another case of the ophella syndrome. *British journal of haematology*. 1990;74(2).
37. Xiros N, Binder T, Anger B, Böhlke J, Heimpel H. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. *European journal of haematology*. 1988;40(5):437-41.
38. Smith MA, Ries LG, Gurney JG, Bondy ML, Plon SE, Malkin D, et al. Principles and practice of pediatric oncology. Edited by: Pizzo P, Poplack GD; 2002.
39. Hanna L, Crosby T, Macbeth F. Practical clinical oncology: Cambridge University Press; 2015.
40. Devizzi L, Maffioli L, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Gasparini M, et al. Comparison of gallium scan, computed tomography, and magnetic resonance in

patients with mediastinal Hodgkin's disease. *Annals of oncology*. 1997;8(suppl_1):S53-S6.

41. Castellino RA, Billingham M, Dorfman RF. Lymphographic accuracy in Hodgkin's disease and malignant lymphoma with a note on the "reactive" lymph node as a cause of most false-positive lymphograms. *Investigative radiology*. 1974;9(3):155-65.
42. Hanna SL, Fletcher BD, Boulden TF, Hudson MM, Greenwald CA, Kun LE. MR imaging of infradiaphragmatic lymphadenopathy in children and adolescents with Hodgkin disease: comparison with lymphography and CT. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1993;3(3):461-70.
43. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(8):502-6.
44. Heiberg E, Wolverson M, Sundaram M, Nouri S. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. *American Journal of Roentgenology*. 1982;138(3):491-4.
45. Hoppe RT. Treatment planning in the radiation therapy of Hodgkin's disease. *Treatment planning in the radiation therapy of cancer* 1987.
46. Pusey WA. CASES OF SARCOMA AND OF HODGKIN'S DISEASE TREATED BY EXPOSURES TO X-RAYS—A PRELIMINARY REPORT. *Journal of the American Medical Association*. 1902;38(3):166-9.
47. Vichinsky E, Walters MC, Feusner J. Pediatric hematology/oncology. *Pediatric Clinics*. 2002;49(5):xiii-xvi.
48. Page V, Gardner A, Karzmark C. Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas: I. The mantle technique. *Radiology*. 1970;96(3):609-18.
49. Carbone P. The role of chemotherapy in the management of patients with Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1967;67:433-7.
50. Devita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*. 1970;73(6):881-95.
51. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):12-28.
52. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):323-30.

53. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-85.
54. Herrera AF, Palmer J, Martin P, Armenian S, Tsai NC, Kennedy N, et al. Autologous stem-cell transplantation after second-line brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2018;29(3):724-30.
55. Salit RB, Bishop MR, Pavletic SZ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: does it have a place in treating Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*. 2010;5(4):229-38.
56. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine/by William Osler*. New York: D Appleton and Co. 1894:c1892.
57. Baker KS, Gordon BG, Gross TG, Abromowitch MA, Lyden ER, Lynch JC, et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):825-31.
58. Bhatt VR, Giri S, Verma V, Dahal S, Shah BK, Pathak R, et al. Secondary acute myeloid leukemia in survivors of Hodgkin lymphoma. *Future Oncol*. 2016;12(13):1565-75.
59. Ng AK, LaCasce A, Travis LB. Long-term complications of lymphoma and its treatment. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1885-92.
60. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111(1):101-8.
61. Ma YP, van Leeuwen FE, Cooke R, Broeks A, Enciso-Mora V, Olver B, et al. FGFR2 genotype and risk of radiation-associated breast cancer in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012;119(4):1029-31.
62. Marks LB, Munley MT, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Scarfone C, et al. Physical and biological predictors of changes in whole-lung function following thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(3):563-70.
63. Fowler WC, Langer CJ, Curran WJ, Jr., Keller SM. Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1993;55(4):986-9.
64. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. *Review of clinical oncology*: Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004.
65. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow J. Vascular toxicity associated with antineoplastic agents. *Journal of Clinical Oncology*. 1986;4(9):1405-17.

66. Cooper Jr JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease: Part 1: Cytotoxic drugs. *American Review of Respiratory Disease*. 1986;133(2):321-40.
67. Lombard CM, Churg A, Winokur S. Pulmonary veno-occlusive disease following therapy for malignant neoplasms. *Chest*. 1987;92(5):871-6.
68. Pierce R. Spirometry: an essential clinical measurement. *Aust Fam Physician*. 2005;34(7):535-9.
69. Quanjer P, Lebowitz M, Gregg I, Miller M, Pedersen O. Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society. *European respiratory journal*. 1997;10(24):2s.
70. Evans SE, Scanlon PD, editors. *Current practice in pulmonary function testing*. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
71. Şişmanlar T. Solunum Fonksiyon Testleri.
72. Becklake MR. A new index of the intrapulmonary mixture of inspired air. *Thorax*. 1952;7(1):111-6.
73. Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103(6):793-9.
74. Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):264-70.
75. Rowan SA, Bradley JM, Bradbury I, Lawson J, Lynch T, Gustafsson P, et al. Lung clearance index is a repeatable and sensitive indicator of radiological changes in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):586-92.
76. Irving SJ, Davies JC, Alton EW, Bush A. Lung clearance index in primary ciliary dyskinesia and bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):1147-8.
77. Macintyre N, Crapo R, Viegi G, Johnson D, Van der Grinten C, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *European Respiratory Journal*. 2005;26(4):720-35.
78. Society AT. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
79. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.

80. Wang S, Liao Z, Wei X, Liu HH, Tucker SL, Hu C, et al. Association between systemic chemotherapy before chemoradiation and increased risk of treatment-related pneumonitis in esophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 2008;3(3):277-82.
81. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(19):5019-32.
82. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7614-20.
83. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(8):Cd007941.
84. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, Monconduit M, Thomas J, Burgers M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *Journal of clinical oncology*. 1993;11(11):2258-72.
85. Meadors M, Floyd J, Perry MC, editors. *Pulmonary toxicity of chemotherapy*. Seminars in oncology; 2006.
86. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120(2):617-24.
87. Lauritsen J, Kier MGG, Bandak M, Mortensen MS, Thomsen FB, Mortensen J, et al. Pulmonary function in patients with germ cell cancer treated with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(13):1492-9.
88. Usman M, Faruqui ZS, ud Din N, Zahid KF. Bleomycin induced pulmonary toxicity in patients with germ cell tumours. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2010;22(3):35-7.
89. Venkatramani R, Kamath S, Wong K, Olch AJ, Malvar J, Sposto R, et al. Pulmonary outcomes in patients with Hodgkin lymphoma treated with involved field radiation. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(7):1277-81.
90. Bossi G, Cerveri I, Volpini E, Corsico A, Baio A, Corbella F, et al. Long-term pulmonary sequelae after treatment of childhood Hodgkin's disease. *Annals of oncology*. 1997;8(suppl_1):S19-S24.
91. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that

includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4634-42.

92. Nuttall AGL, Velásquez W, Beardsmore CS, Gaillard EA. Lung clearance index: assessment and utility in children with asthma. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154).

93. Poncin W, Lebecque P. [Lung clearance index in cystic fibrosis]. *Rev Mal Respir*. 2019;36(3):377-95.

94. Gustafsson P, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2003;22(6):972-9.

95. Houtz B, Green K, Lindblad A, Singer F, Robinson P, Nielsen K, et al. Tidal N2 washout ventilation inhomogeneity indices in a reference population aged 7-70 years. *Eur Respiratory Soc*; 2012.

96. Mandaliya PH, Morten M, Kumar R, James A, Deshpande A, Murphy VE, et al. Ventilation inhomogeneities in children with congenital thoracic malformations. *BMC pulmonary medicine*. 2015;15(1):25.