

The Need for Respiratory Support in Acute Leukemia: Frequency, Risk Factors and Prognosis

Akut Lösemi Hastalarında Mekanik Ventilasyon İhtiyacı: Sıklık, Risk Faktörleri ve Prognozu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Burak Bilgin¹, Yahya Buyukasik²

¹Hacettepe University, Department of Internal Medicine

²Hacettepe University, Department of Heamatology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 22.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.15010

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut lösemiler kemik iliğinde blastik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Tedavi ve hastalık seyrinde yüksek mortalite ve morbidite görülebilir. Bu hasta grubunda solunum yetmezliği yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada akut lösemi hastalarında solunum destek ihtiyacı gelişim oranının, risk faktörlerinin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2003–2014 yılları arasında takip edilen tüm akut lösemi hastaları çalışmaya retrospektif olarak dâhil edildi. Ekstrapulmoner nedenle solunum desteği ihtiyacı duyan hastalar risk faktörleri ve prognozun belirlenmesi ile ilgili istatistiksel analizlere dâhil edilmediler. Hastaların demografik özellikleri, solunum destek ihtiyacı oranı ve nedenleri, solunum yetmezliği gelişimi için risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler belirlendi. Solunum desteği gereken hastaların sağkalım analizleri yapıldı. **BULGULAR:** Toplam 460 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm akut lösemi hastaları arasında %30,6 oranında solunum desteği verildiği saptandı. En sık neden pnömoni idi. Solunum yetmezliği gelişme riskini belirlemek için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda yaş, ECOG performans skoru, antibiyotik profilaksisi almamak, nötropenik atak sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı ve indüksiyon ya da reindüksiyon kemoterapileri bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Bağımsız risk faktörlerinin regresyon katsayılarına göre puanlama yapıldı ve 6 puan ve üzeri yüksek riskli olarak belirlendi. Hastaların 60 günlük total sağ kalım ihtimali % 5,5 olarak hesaplandı. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Bu çalışmada akut lösemi hastalarında solunum desteği ihtiyacının oldukça sık olduğu ve yüksek mortalite ile seyrettiği belirlendi. Yüksek riskli hastaların saptanabilmesinin önemli klinik faydaları olabileceği için geliştirdiğimiz risk skorlaması uygun çalışmalarla valide edilerek klinik pratikte kullanılabilir. **Anahtar Kelimeler:** ALL, AML, Solunum yetmezliği, Risk

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute leukemia is a group of heterogeneous diseases characterized by proliferation of blastic cells in bone marrow. and high mortality and morbidity are seen during the disease and treatment course. In these patients, respiratory failure are found that related to the high mortalities. In this study, we aimed to determine rate of respiratory support, prognostic factors and risk factors for acute leukemia.

METHODS: All acute leukemia patients followed in our center between 2003 and 2014 were included in this study, retrospectively. Extra-pulmonary causes (neurological causes, hemodynamic instability and cardiopulmonary arrest) which were excluded from the statistical calculations for risk analysis and prognosis. Demographic characteristics of patients, respiratory support rate and etiologies, risk factors for respiratory failure and prognostic factors were determined and overall survival of patients who needed respiratory support was determined.

RESULTS: Totally, 460 patients included to the study. The rate of respiratory support was 30.6% (139/460) and pneumonia was the most common cause of respiratory failure. In multivariate analysis, age, ECOG performance status, febrile neutropenia prophylaxis, pulmonary infiltration during neutropenia episode and induction or reinduction chemotherapies were determined as independent risk factors for respiratory failure in acute leukemia. A statistical model for risk prediction was developed based on regression coefficient of independent risk factors, and 6 points and more were considered as high risk. The 60-days overall survival of patients who needed mechanical ventilation was 5.5%.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, we found that the need for respiratory support during acute leukemia treatment was quite frequent. As determination of high risk patients may provide important clinical benefits, validation of our risk scoring system by appropriately designed studies has utmost importance.

Keywords: ALL, AML, Respiratory failure, Risk

GİRİŞ

Akut lösemiler kemik iliğindeki lenfoid ve miyeloid immatür hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize hastalıklardır. Son zamanlarda tedavi başarısı oranında artış olmakla birlikte halen yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptirler. Akut myeloid lösemide (AML) 5 yıllık sağ kalım % 15–30 arasında iken Akut lenfoblastik lösemide (ALL) 5 yıllık sağ kalım % 40 olarak saptanmıştır (1-4). Mortalitenin en sık sebebi pulmoner komplikasyonlardır. Akut lösemi hastalarında en sık görülen pulmoner komplikasyonlar; pnömoni, ATRA sendromu, lökostaz, pulmoner hemoraji gibi pulmoner infiltrasyonlarla seyreden durumlarıdır (5,6). Bu yüzden akut lösemi hastalarında pulmoner komplikasyon gelişimini tahmin edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması son derece önemlidir. Bu çalışmada akut lösemi hastalarında solunum desteği gereksiniminin hangi sıklıkta ortaya çıktığını belirlemek, bu hastaların prognozunu ortaya koymak, solunum desteği ihtiyacı duyan hastaları ve prognozu tahmin etmek üzere istatistiksel modeller geliştirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL- METOD

Hastalar

Bu çalışmada 2003–2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve en az 1 kür tedavi alan akut lösemi hastaları çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından retrospektif olarak ulaşıldı. Solunum desteği ihtiyacı duyulan hastaların detaylı klinik verileri kaydedildi. Solunum desteği için risk faktörlerini ve prognozu ortaya koymak üzere elde detaylı klinik verileri bulunan nötrojeni epizodları belirlendi. Risk faktörleri ve prognozu belirleme aşamasında ekstrapulmoner sebeple yapılan solunum destekleri (Nörolojik sebepler, hemodinamik instabilite,

kardiyopulmoner arrest) değerlendirmeye dâhil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v18 (SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı Ki kare testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin istatistiksel kıyaslamasında eğer grup dağılımı anormal ve/veya vaka sayısı <30 ise Mann Whitney U, diğer hallerde ise T testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Total sağ kalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda P değeri anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına dayanılarak Sullivan ve arkadaşlarının tarif ettikleri yöntemle nötrojeni epizodu sırasında solunum desteği ihtiyacı duyan hastaları predikte etmeye yarayan skorlama sistemi geliştirildi (7). Bu yöntemde regresyon analizinde anlamlı bulunan parametrelerden regresyon katsayısı en düşük bulunan parametre 1 puan ile skorlandı. Diğer parametreler regresyon katsayılarına göre oranlanarak puanlandı. Her puan düzeyi için modelin pozitif prediktivite, duyarlılık, negatif prediktivite ve özgüllük değerleri belirlendi. Böylelikle klinik kullanım için en uygun puanlama sisteminin saptanması amaçlandı. Lojistik regresyon analizi sonrası belirlenen modelin gerçek hayat verileri ile uyumu Hosmer ve Lemeshow testi ile değerlendirildi. Hosmer ve Lemeshow testi sonucunda $p > 0,05$ çıkmasının modelin doğruluğunu gösterdiği kabul edildi.

Bu çalışma İç Hastalıkları uzmanlık tezinden üretilmiştir. Çalışma için HÜTF yerel etik kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul karar no: GO 14/253-30, Onay tarihi: 30.4.2014).

SONUÇLAR

Çalışmaya 460 akut lösemi hastası dâhil edildi. Bu hastaların 308'i (% 66,2) AML, 141'i (30,3 %) ALL ve 12 hasta ise bifenotipik lösemiydi. Ortalama yaş AML hastalarında 48 (min-maks;

16-66), ALL hastalarında ise 30 (min-maks 17-76) olarak saptandı. Bu hastalar bazal demografik ve klinik özellikleri özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. ALL hastalarında uygulanan başlıca kemoterapi protokolleri; CALGB-8811, Hiper-CVAD, BFM-95 ve HAM protokolleri idi. APL dışı AML hastalarında ise induksiyon ve re-indüksiyon amaçlı kullanılan protokoller; idarubusin-ARA-C, mitoksantron-ARA-C (3+7), mitoksantron-ARA-C (2+5) ve EMA protokolleri idi. Konsolidasyon amacıyla ise yüksek doz ARA-C protokolu verilmişti. APL hastalarında ise AIDA ve LPA-2005 protokolleri uygulanmıştı.

Çalışmaya alınan 460 hastanın 139'una (%30,3) solunum desteği uygulandığı saptandı. Solunum desteği uygulanan hastaların ortanca yaşı 46 (min-maks, 17-86) idi. Solunum desteğinin nedeni 92 (%54,8) hastada pnömoni, 11 (%6,5) hastada lökostatiz, 11 (%6,5) hastada pulmoner hemoraji, 8 hastada pulmoner ödem, 7 (% 4,2) hasta ATRA sendromu, 11 (%6,5) hastada nörolojik nedenler (intrakranial kanama, iskemik SVO, vs.), 6 (%3,6) hastada hemodinamik instabilite, 17 (% 10,2) hasta kardiyopulmoner arrest ve 4 (%3) hastada ise sebebi belli olmayan nedenlere bağlı solunum yetmezliği gelişmişti. Dokuz hasta birden fazla kez solunum desteği ihtiyacı duydu. Onsekiz hastada (% 12,9) non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), 93 hastada (% 66,9) invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ve 28 hastada (% 20,1) ise önce NİMV, daha sonra ise başarısızlık nedeniyle İMV uygulandığı belirlendi.

Solunum desteği uygulanan 139 hastanın 19'unda (%13,6) iyileşme saptandı. Solunum desteği olan hastalarda 60 günlük genel sağ kalım % 5,5 olarak bulundu. Solunum desteği ihtiyacı duyan hastaların 60 günlük sağ kalım eğrileri Şekil 1'de verilmiştir.

Solunum desteği ihtiyacı gelişimi için risk faktörlerinin ve prognozun belirlenmesi için detaylı verilen bulunduğu 604 nötropeni epizodu belirlendi. Olası risk faktörleri için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda Charlson komorbidite indeksi, nötropeni gün sayısı, epizod sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı (Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı), antibiyotik profilaksisi uygulanmaması, induksiyon veya reindüksiyon amacıyla kemoterapi rejimi uygulanması, ECOG performans skoru ve diffüz pnömonik infiltrasyon mekanik ventilatör ile solunum

desteği uygulanması için anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Solunum desteği ihtiyacı gelişimi için risk faktörlerinin dâhil edildiği çok değişkenli analiz sonuçlarında ise antibiyotik profilaksisi uygulanmaması, induksiyon veya reindüksiyon kemoterapileri, ECOG performans skoru, yaş, epizod sırasında veya başlangıcında pulmoner infiltrasyon varlığı solunum desteği için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Akut lösemi hastalarında solunum desteği ihtiyacının predikte etmek için risk modeli oluşturuldu. Bu modele göre en düşük regresyon katsayısına sahip olan ECOG skorunun 1'den büyük olması ve 40 yaşın üzerinde olmak 1 puan olarak puanladı, diğer parametrelerde regresyon katsayılarına göre oranlanarak; induksiyon ve reindüksiyon rejimlerini almak ve epizod sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı 2 puan ve levofloksasin profilaksisi almamak 3 puan ile puanlandı. Toplam puan düzeyinin 6 veya üstünde olmasının solunum desteği için % 82 sensitivite ve % 98 spesifiviteye sahip olması nedeniyle yüksek riski belirlemek için eşik değer olarak kabul edildi. Bu modele göre 6, 7, 8 ve 9 puan alanlarda solunum yetmezliği gelişme ihtimali sırasıyla % 13, % 26, % 46 ve % 66 olarak bulundu. Geliştirilen bu model gerçek hayat verileri ile iyi uyum gösteriyordu (Hosmer ve Lemeshow testi, Ki kare= 8,173, p= 0.417).

Solunum desteği uygulanan hastalarda iyi prognozu belirlemek için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda cinsiyet, solunum desteğine başlama tipi, hastanın solunum desteğine başladığında ki pH değeri, beyaz küre sayısı ve yoğun bakım kabulü istatistiksel olarak iyi prognoz açısından anlamlı olarak saptandı (Tablo 4).

Uygulanan solunum desteği ile sağkalım arasında ki ilişki incelendiğinde sadece NIMV uygulanan hastalar arasında mortalite oranı en düşük olarak bulundu (% 43,6), İMV uygulanan hastalarda ki mortalite oranı %72,3 bulunurken, NIMV uygulamasının yetersiz olması nedeniyle İMV uygulanan hastalar arasında ise mortalite oranları en kötü olarak bulundu (% 92).

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

	AML	ALL
Sayı	308 (% 66,7)	141 (% 30,3)
Yaş (ortanca, min-maks)	48 (16-86)	30 (17-76)
Cinsiyet (K/E)	118/188 (% 38,6/64,4)	56/85 (% 39,7/60,3)
Charlson komorbidite indeksi (median, min-maks)	3 (2-10)	2 (2-7)
Hastalık tipi (De Novo- sekonder)	262/44	141/0

Tablo 2: Solunum desteği uygulanması için risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları

	Solunum Desteği			P
	Var	Yok		
Yaş				
< 40	53	154		0,05
≥ 40	86	167		
Charlson komorbidite indeksi (ortalama ± SD)	2,87 ± 1,39	3,2 ± 1,56		± 0,01
Charlson komorbidite indeksi, yaş hariç (ortalama ± SD)	2,4 ± 0,81	2,3 ± 0,68		0,02
Kemoterapi tipi				
İndüksiyon-reindüksiyon	38	160		< 0,01
Diğer	12	394		
Antibiyotik profilaksisi				
Alan	4	245		< 0,01
Almayan	46	309		
ECOG*				
≤ 1	41	529		0,01
> 1	9	30		
Nötropenik gün sayısı (Ortalama ± SD)	18 ± 9,9	15 ± 10,5		± 0,03
Pulmoner infiltrasyon				
Var	24	58		< 0,01
Yok	26	496		
İnfiltrasyon dağılımı				
Diffüz	12	21		< 0,01
Lokal	12	37		
Hastalık Tipi				
AML	212	84		0,267
ALL	94	43		
Bifenotipik	6	6		
Hastalık alt tipleri				
Miyelomonositik	16	46		0,609
Burkitt	6	10		
APL	15	26		
Diğer	96	229		

Tablo 3: Solunum desteği için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları

Parametre	B	Exp(B)	P	GA %95	
				Üst	Alt
Charlson komorbidite indeksi	-0,22	0,8	0,380	0,507	1,504
Nötropenik gün sayısı	0,005	1,005	0,728	0,976	1,035
Antibiyotik profilaksisi alınması	2,326	10,02	< 0,01	3,142	33,336

ECOG performansı	0,999	2,71	0,087	0,865	8,53
Pulmoner infiltrasyon	1,781	5,93	< 0,01	2,36	14,9
Yaş	0,87	2,38	0,048	1,008	5,65
Kemoterapi tipi (İndüksiyon veya reindüksiyon/ diğer)	2,003	7,41	< 0,01	3,37	16,2
Pnömoni dağılımı (diffüz/lokal)	0,189	1,208	0,75	0,37	3,9

Tablo 4: Solunum desteği ihtiyacının düzelmesini predikte eden faktörler

	Düzelme	Eksitus	P
Solunum Desteği Başlama Tipi			
NIMV	11	33	0,029
İMV	8	8	
Cinsiyet			
Kadın	3	41	0,048
Erkek	16	63	
Yoğun Bakım Kabulü			
Evet	16	54	0,01
Hayır	3	49	
Beyaz Küre Sayısı (Ortalama ± SD)	53300 ± 71890	19179 ± 43829	± 0,015
pH (Ortalama ± SD)	7,40 ± 0,09	7,26 ± 0,18	0,01

TARTIŞMA

Akut lösemilerde solunum yetmezliğinin nadir bir komplikasyon olarak bilinmesine rağmen bizim bulduğumu verilere göre tahmin edilenden daha sık görülebilmektedir. Al-ameri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada induksiyon kemotropisi alan hastalarda ki ile ilk 2 haftalık süreçte solunum yetmezliği gelişim oranını %8 olarak saptamışlardır (8). Bizim çalışmamızda ise bu oran % 30,3 olarak saptanmıştır. Arada ki fark muhtemelen bizim çalışmamızda tüm hasta gruplarının alınması ve süre limiti konulmaması ile ilişkilidir.

Yaptığımız çalışmada solunum yetmezliğinin başlıca nedeni ise pulmoner enfeksiyonlar olarak saptadık. Pulmoner hemoraji, lokostaz, ATRA sendromu, kardiyopulmoner arrest ise diğer etyolojik sebepler olarak saptandı. Bununla birlikte birçok hastada birden fazla etken beraber olarak bulunmaktaydı. Daha önce yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak en sık solunum yetmezliği nedeninin enfeksiyonlar olduğu saptanmıştır (5,8). Bununla birlikte bazı çalışmalarda gram pozitif etkenler daha sık

olarak bulunurken bazılarında ise gram negatif etkenler daha sık olarak saptanmıştır (9,10).

Akut lösemi hastalarında solunum yetmezliği gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan Al-ameri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek cinsiyet, APL, performans skorunun kötü olması, tanı anında pulmoner infiltrasyon varlığı ve yüksek kreatinin düzeyi bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (8). Yine aynı çalışmada var olan risk faktörlerinin sayısına göre skorlama yapılmış ve 1, 2, 3, 4-5 risk faktörü varlığında tahmini solunum yetmezliği insidansı sırasıyla % 3, % 13, % 23, % 34 olarak saptanmıştır. Müslimani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise indüksiyon tedavisi sırasında gelişen pulmoner infiltrasyonların varlığında %50 oranında solunum desteği ihtiyacı geliştiğini saptamıştır (6). Bizim yaptığımız çalışmada ise 40 yaşın üzerinde olmak, ECOG performans skorunun kötü olması, levofloksasin profilaksisi almamak, indüksiyon veya reindüksiyon kemoterapisi almak ve epizod sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Solunum yetmezliği için en önemli risk faktörü olarak antibiyotik profilaksisi uygulanmaması bulundu. Bu bulgu daha önce yapılan birçok çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (11-13). Tüm bu bulduğumuz veriler ışığında hangi hastada solunum desteği ihtiyacı gelişeceğini predikte etmek için bir model oluşturuldu. Bu modelde 6 puan sınır olarak kabul edildi. Sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri en ideal olan 6 ve üzeri puan alan hastaların solunum yetmezliği için yüksek risk altında olduklarını saptandı. Bu modele göre 6, 7, 8 ve 9 puan alanlarda solunum yetmezliği gelişme ihtimali sırasıyla % 13, % 26, % 46 ve % 66 olarak bulundu. Al ameri ve arkadaşlarının yaptığı skorlamala sisteminden farklı olarak bizim çalışmamızda skorlama risk faktörlerinin sayısına göre değil çok değişkenli analiz sonucunda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen parametrelerinin regreyon katsayıları oranına göre puanlanarak yapıldı (8).

Yapılan çalışmalarda solunum desteği uygulamasının akut lösemilerde hastalık durumundan bağımsız olarak kötü prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir. Şu ana kadar yapılan tüm çalışmalarda mortalite oranını % 75 – 100 arasında değişen değerlerde tespit edilmiştir (8,14). Bizim çalışmamızda bulduğumuz 60 günlük total sağ kalım oranının

% 5,5 olması da literatür verilerine uygun olarak saptanmıştır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda NİMV uygulamasının entübasyonu geciktirdiği, ventilatör ilişkili komplikasyonları azalttığı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısalttığı ve sonuncu olarak mortalite üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (5,15,16). Depuydt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda NİMV ile İMV uygulamalarının karşılaştırıldığında mortalite üzerine benzer etkileri olduğu saptandı. Bununla birlikte NİMV uygulamasının başarısız olduğu durumlarda mortalite oranı çok daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur (17). Bunun başlıca nedeni hastalara yeterli solunum desteği uygulanamamasıdır. Yapılan çalışmalarda agresif solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda ilk 24 saat içinde İMV uygulamasının mortalite üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (18). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak sadece NIMV uygulanan grupta mortalite en iyi olarak saptanırken NIMV sonrası İMV uygulanan grupta mortalite oranları en kötü olarak bulundu.

Çalışmamızın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi; APACHE, SOFA gibi prognostik skorlara ulaşamadığı için değerlendirmeye alınamaması başlıca kısıtlılıklardır. Bununla birlikte geniş hasta popülasyonu ile gerçekleştirmiş olması ve Türkiye’de bu konuda daha önce yapılmış çalışma olmaması nedeniyle bu çalışma sonuçlarının önemli olduğu düşünülmektedir.

Sonuçta akut lösemi hastalarında solunum desteği ihtiyacının oldukça sık olduğu ve yüksek mortalite ile seyrettiği belirlendi. Yüksek riskli hastaların saptanabilmesinin önemli klinik faydaları olabileceği için geliştirdiğimiz risk skorlamasının uygun çalışmalarda validasyonu çok önemlidir.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERANSLAR

1. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American

- Society of Clinical Oncology 2012; 30:4515-4523
2. Goker H, Ozdemir E, Uz B, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia patients: a single center experience. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2013; 49:590-599
 3. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 1998; 92:1898-1909
 4. Serefhanoglu S. Rutin Klinik Pratikte Akut Lösemi: 2003–2008 Yılları Arasında izlenen Akut Lösemi Hastalarının Analizi.: *Heamatology, Hacettepe University*; 2009.
 5. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British journal of anaesthesia* 2012; 108:452-459
 6. Muslimani A, Chisti MM, Margolis J, et al. Pulmonary Infiltrates in Acute Myeloid Leukemia During Induction Treatment: How Much Do We Know? *American journal of clinical oncology* 2013;
 7. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Statistics in medicine* 2004; 23:1631-1660
 8. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, et al. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010; 116:93-97
 9. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leukemia & lymphoma* 2003; 44:97-101
 10. Rossini F, Verga M, Pioltelli P, et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* 2000; 85:1255-1260
 11. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 40:1087-1093
 12. Gafter-Gvili A FA, Paul M, Vidal L, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Review). *The Cochrane Library* 2012;
 13. Etgül S. Hematolojik kanserli hastalarda kinolon profilaksisinin morbidite, mortalite ve fekal kinolon dirençli E. coli kolonizasyonuna etkisi, *Hacettepe University*; 2013.
 14. Groeger JS, White P, Jr., Nierman DM, et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17:991-997
 15. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2001; 344:481-487
 16. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Critical care medicine* 2011; 39:2232-2239
 17. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al. FA. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004; 126:1299-1306
 18. Price KJ, Cardenas-Turanzas M, Lin H, et al. Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. *Minerva anesthesiologica* 2013; 79:147-155