

# Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Görülen Akciğer Komplikasyonları

Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Solid ve hematolojik tümörlerin, nonmalign, kronik hematolojik bozuklukların ve bazı otoimmün, metabolik ve genetik hastalıkların tedavisinde giderek artan sıklıkta ve başarıyla uygulanan hematopoietik kök hücre nakli (stem cell transplantation-SCT) önemli akciğer sorunlarına yol açmaktadır. Ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer komplikasyonları SCT uygulamalarının başarısını sınırlayan önemli faktörlerdendir. İlk 100 günde ortaya çıkan komplikasyonlar erken, daha sonra oluşanlar ise geç komplikasyonlar olarak adlandırılır. SCT sonrası infeksiyöz ya da infeksiyon dışı akciğer komplikasyonlarının sıklığı %40-60 civarındadır. Allojeneik SCT sonrası infeksiyon dışı akciğer sorunlarının oranı uğraşılan hasta grubu ve akciğer patolojisine ilişkin tanımlamalara göre değişmekle birlikte %70'lere varabilmektedir (Tablo 1)(1-5).

Akciğer komplikasyonlarının gelişiminde rol oynayan faktörler arasında önceye ait akciğer hastalığının varlığı, tanı ve transplantasyon arasındaki süre, ileri yaş ve transplant öncesi kötü performans durumu, altta yatan malignite, hazırlama rejimi, graft versus host hastalığının (GVHD) gelişmesi, transplantasyon sonrası metotreksat kullanımını sayılabilir (1,3,4).

## HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN İNFEKSİYON DIŞI AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

### Akciğer Ödemi

Kemik iliği transplantasyonunun (KİT) en erken komplikasyonlarından. Genellikle hızlı başlangıçlıdır ve SCT sonrası ikinci-üçüncü hafta içinde

ortaya çıkar. Pulmoner ödem oluşumunda kapiller hidrostatik basınç artışı, pulmoner kapiller geçirgenliğin artması ya da her iki mekanizmanın birlikteliği rol oynar. Önceden ya da transplantasyon sırasında kullanılan adriamisin, siklofosfamid, siplatin ve siklosporin gibi kemoterapötik ve immünsüpresif ilaçların neden olduğu kardiyak veya renal fonksiyon bozuklukları akciğer ödemi oluşumunda önemlidir. Kardiyojenik akciğer ödemi oluşumunda ikinci bir mekanizma da ilaç ve parenteral beslenme uygulanması veya hazırlama rejiminin toksisitesinin azaltılması amacıyla fazla miktarda sıvı verilmesidir. Siklofosfamid, total vücut ışınlaması içeren hazırlama rejimleri ve septik olaylar pulmoner kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak nonkardiyojenik akciğer ödemeine yol açabilir (3-6).

Hastalarda dispne, takipne olur, kilo artışı ve dinlemekle tabanlarda raller saptanabilir. Hipoksemi, akciğer grafisinde difüz interstisyel infiltratlar ve plevra sıvısı bulunabilir (3,4,6). İnterstisyel akciğer ödeminin radyolojik görünümü difüz, bilateral buzlu cam opasiteler ve bunlara eşlik eden Kerley B çizgileri ile karakterizedir. Kerley B çizgileri tanı açısından önemlidir, çünkü progresif interstisyel pnömonide görülmez. Transplantasyon sonrası ilk 2 hafta içinde ortaya çıkan ve Kerley B çizgilerinin saptandığı interstisyel hastalık tablosu biyopsi gerektirmeyecek geçici bir süreç olarak düşünülmelidir. Kardiyojenik ödemin alışılmış görünümünün tersine transplantasyon sonrası olgularda genellikle kardiyomegali görülmez. Diüretik tedaviye radyolojik yanıt diğer kardiyojenik ödem olgularına göre daha yavaştır (8-17 gün) (5). Hepatik veno-okluzif hastalık geliştiğinde sıvı retansiyonu-

na bağlı olarak akciğer ödemi oluşabilir; bu olgularda plevra sıvısı karakteristiktir (7).

Tedavi diğer nedenlere bağlı akciğer ödemi tedavisi ile aynıdır. Bazı olgularda solunum yetmezliği gelişebilir ve mekanik ventilasyon gerekebilir (3).

### **İdyopatik Pnömoni Sendromu**

İdyopatik pnömoni, konjestif kalp yetmezliği ve enfeksiyon olmaksızın ortaya çıkan ve hipoksemi ve radyografik nonlobar infiltratlarla karakterize bir sendromdur. 'National Heart, Lung and Blood Institute' kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen idyopatik akciğer zedelenmelerini idyopatik pnömoni sendromu (IPS) olarak tanımlamak için gerekli kriterleri belirlemiştir. IPS tanısı için aktif alt solunum yolu enfeksiyonu olmadan yaygın alveoler zedelenmenin olması gerekir (Tablo 2) (8).

IPS allogeneik KİT yapılan olguların yaklaşık %12'sinde görülebilen ağır bir akciğer toksisitesi formudur (1). Otolog transplantasyon sonrası bu tür akciğer toksisitesinin daha hafif formları görülebilmektedir. Örneğin yüksek doz kemoterapi ve otolog KİT yapılan hastaların %64'ünde gecikmiş pulmoner toksisite sendromu (delayed pulmonary toxicity syndrome-DPTS) gelişebilmektedir; DPTS tanısı seri DLCO ölçümlerinin giderek düşmesine dayanmaktadır (9).

Klinik tablo nonspesifiktir; genellikle ateş, dispne, kuru öksürük, takipne bulunur. Hipoksemi ve hiperventilasyon sıktır. Başlangıç sıklıkla hızlıdır, tablo günler içinde gelişir; ama idyopatik pulmoner fibrozisli olgulardaki gibi sinsi bir başlangıç da olabilir. Tablonun ortaya çıkış zamanı için ortanca, KİT sonrası 42-49. günlerdir; ancak 14. gün gibi erken bir dönemde çıkabileceği gibi 80. güne kadar da gecikebilir (3,8). Akciğer grafisinde difüz, nonlobar alveoler ve/veya interstisyel infiltratlar görülür. IPS tanılı hastaların radyolojik bulguları olarak ince retiküler opasiteler, interlobuler septalarda kalınlaşma, mikronodüller, küçük ya da büyük nodüller; akut respiratuar distres sendromunun (ARDS) radyolojik özelliği olan bilateral difüz alveoler opasiteler; barotravma komplikasyonu olan pnömomediastinum, pnömotoraks bildirilmiştir. İnterstisyel pnömonitisin erken tanısında bilgisayarlı tomografi direkt akciğer grafisinden daha duyarlıdır (5).

SCT sonrası gelişen IPS' nin histopatolojisi; mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve ödem nedeniyle alveoler septum ve interstisyel alanların fokal ya da difüz olarak genişlemesiyle seyreden primer interstisyel bir reaksiyondan alveol epitel

nekrozu, intraalveoler hyalen membranlar, ödem tip 2 hücre hiperplazisi ile giden difüz alveoler hasara (diffuse alveolar damage- DAD) kadar değişen bir spektrum içinde yer alır. Benzer histopatolojik değişiklikler infeksiyöz pnömonilerde de görülebildiği için mikrobiyolojik ve histolojik değerlendirmelerle infeksiyon etkenlerinin ekarte edilmesi önemlidir (8).

IPS tanısı büyük oranda uyumlu tablo varlığında bronkolveoler lavaj (BAL) ile enfeksiyonun ekarte edilmesine dayanır. Difüz lezyonları olan olgularda akciğer biyopsisinin BAL'a sağlayacağı çok az katkı vardır. Yamalı veya multifokal infiltrasyonu olan olgularda enfeksiyon olasılığının yüksek olması ve BAL sonuçlarının yanlış negatif çıkabileceği kuşkusunu nedeniyle akciğer biyopsisi düşünülebilir (8).

IPS'nin kanıtlanmış özgül bir tedavisi yoktur. Genellikle yüksek doz kortikosteroidler (1-16 mg/kg/gün metilprednizolon) kullanılmıştır, başarılı sonuç bildiren anekdotal yayınlar olmasına karşın kortikosteroidlerin tedavi ya da profilaksiste etkinliği kanıtlanamamıştır. BCNU içeren tedavi protokollerine bağlı difüz akciğer zedelenmesinde kortikosteroid kullanımının etkili olduğuna dair iddialar vardır. GVHD profilaksisi için siklosporin veya intravenöz immünglobulin alan hastalarda tablonun şiddeti azalmaktadır. Mortalite oranı %70ler gibi çok yüksek değerlerdedir, ilginç olarak 1200 raddan fazla total fraksiyone radyasyon alanlar ve akut GVHD (>grade 2) gelişenlerde prognoz daha iyi bulunmuştur (3,4,8).

### **Difüz Alveoler Hemoraji**

Otolog kemik iliği transplantasyonundan sonra daha sık olmakla birlikte hem allogeneik hem de otolog KİT sonrası görülebilen ciddi bir komplikasyondur. Otolog kemik iliği alıcılarında difüz alveoler hemoraji (DAH) sıklığı %7-21 arasında bildirilmiştir. Genellikle post tansplant 2.-3.hafta içinde (5-40. günler arasında) görülür. Risk faktörleri arasında yaşın >40 olması, solid tümör varlığı, total vücut ışınlaması almış olmak, ilaç toksisitesi ve akciğerlere nötrofil akışı sayılmaktadır. Bu tablonun oluşumunda akciğerlere nötrofil akışının neden olduğu inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Trombositopeni bir risk faktörü olarak belirtilse de trombosit sayıları DAH'ın ortaya çıkışında ya da tablonun ağırlığında belirleyici olarak bulunmamıştır. DAH ile protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve trombositopeni düzeyinin ilişkisi yoktur. DAH tam engraftman döneminde oluşabilmektedir (3,4,6).

Klinikte ani başlangıçlı dispne, kuru öksürük, ateş ve hipoksemi vardır. Hemoptizi çok nadirdir, bu da hemorajinin gözden kaçırılmasına neden olabilir. Radyolojik anormallikler nonspesifiktir, başka nedenlere bağlı alveoler hemorajinin radyolojisinden farklı değildir. Başlangıçta santral ve alt akciğer zonlarında hafif interstisyel ve alveoler patern olur, lezyonlar hızla ilerler ve genellikle her iki akciğeri yaygın olarak tutar. Nadiren tek taraflı tutulum olabilir. Bazen kardiyomegali ve plevra sıvısı eşlik eder. Radyoloji akciğer ödemi ve oportunistik enfeksiyonlarla karışır. Genellikle 6 gün içinde difüz, ağır alveoler patern oturur (3,4,5,6).

Tanı genellikle fiberoptik bronkoskopi ve BAL ile konur. BAL sıvısının görünümü giderek daha kanlı hale gelir. BAL'ın sitolojik incelenmesinde hemosiderin yüklü makrofajlar görülür. Hemosiderin yüklü makrofajlar açısından BAL yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar da verebilir. Akut kanamadan sonra hemosiderin yüklü makrofajların çıkışı için 24-48 saat gerekir, hemosiderin yüklü makrofajlar 2-4 haftada kaybolur. DAH'ın erken döneminde BAL hemosiderin yüklü makrofajlar açısından negatif çıkabilir. Erken dönemde diğer olasılıkları ekarte etmek için BAL yapılması gerekir. Ancak hemosiderin yüklü makrofajları görerek tanıyı desteklemek için 2-5 gün içinde ikinci bronkoskopi yapılmalıdır. Kanama nedeniyle bu hastalarda transbronşiyal akciğer biyopsisi kontrendikedir. Hastaların kritik tabloları nedeniyle olan açık akciğer biyopsisi hemen hemen hiç kullanılmaz (3,4,6,10).

Mortalite çok yüksektir, %80 civarındadır (%44-%100). Başlangıç tablosunda solunum yetmezliği önemli görünürse de takipte en önemli 2 ölüm nedeni multiple organ yetmezliği ve sepsistir. Solunum yetmezliği ölümlerin sadece %15'inden sorumludur. Erken tanı ve erken dönemde yüksek doz steroid başlanması prognozu bir miktar düzeltmektedir. Steroid uygulama protokolü olarak önerilen şemalardan biri; 5 gün 5 doza bölerek 1 gram metilprednizolon vermek, sonra 3 gün 1mg/kg uygulamak ve 2-4 haftada azaltarak kesmek şeklindedir (10).

### Mediastinal Amfizem

KİT alıcılarında interstisyel pnömonitisin komplikasyonu olarak mediastinal amfizem bildirilmiştir; bazen de interstisyel pnömoni ortaya çıkmadan mediastinal amfizem gelişebilmektedir. Nadir bir komplikasyondur (3,6).

### Pulmoner Sitolitik Trombüs

Ateş ve toraks BT de multiple periferik nodüllerle seyreden yeni tanımlanmış bir komplikasyondur. Ateşin ortaya çıkış zamanının ortancası 72 gündür (8-343 gün); ardından toraks BT'de pulmoner nodül gelişir. Açık akciğer biyopsisinin histolojik incelemesinde orta ve büyük damarları tıkayan hücresel yıkım ürünlerini düşündüren nekrotik, bazofilik tromboemboli amorf materyali izlenmiştir. Vakülit bulgusu, viral inklüzyon, fungal ve bakteriyel elemanlar gösterilememiştir. Olguların çoğunun GVHD nedeniyle tedavi edildiği bildirilmiştir (3,11).

### Venokluzif Hastalık

Transplantasyondan 1-2 ay sonra çıkabilen nadir bir pulmoner vasküler komplikasyondur. Progresif dispne, pulmoner hipertansiyon bulguları ve hipoksemi olur. Klinik tablo ve hemodinamik parametreler venokluzif hastalığı düşündürse de kesin tanı için açık akciğer biyopsisi gerekir. Agresif indüksiyon, konsolidasyon ve hazırlama rejimi için yüksek doz kemoterapi kullanılması ve birden fazla transplant uygulaması risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisi etkin olabilmektedir (3,6).

### Graft versus Host Hastalığı (GVHD)

Akut GVHD'nin pulmoner komplikasyonları minimaldir. Ancak kronik GVHD gelişen hastalarda akciğer komplikasyonu riski çok artmaktadır. Pulmoner GVHD'nin histolojik görünümü difüz alveoler hasar, lenfositik interstisyel pnömoni, lenfositik bronşit ve bronşiolitis obliterans şeklinde olabilir (3,4).

Geç dönemde ortaya çıkan enfeksiyon dışı pulmoner komplikasyonların ortaya çıkışını etkileyen en önemli faktörler kronik GVHD gelişimi, ve GVHD profilaksisinde siklosporin ve prednizon kullanımı olarak bildirilmektedir (12).

### Solunum Fonksiyon Testlerinde Bozulmalar

KİT sonrası solunum fonksiyon testlerinin (SFT) izlendiği çok fazla çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda difüzyon kapasitesinde düşme, restriktif defekt ve obstrüktif defekt gelişebildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda 1.saniye zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1), zorlu vital kapasite (FVC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve difüzyon kapasitesi (DLCO) değerlerinin posttransplant 6 ay civarında düşük bulunduğu ancak posttransplant 1 yılda bu değerlerin kısmen düzeldiği ve bu fonksiyonel bozulmaların fazla belirtiyeye neden olmadığı bildirilmiştir. Yüksek

doz busulfan, siklofosamid SFT değerlerindeki geçici bozulmalardan sorumlu tutulurken, GVHD, postransplant pulmoner infeksiyonlar ve akciğerlere yüksek dozda radyasyon uygulanmasının fonksiyonel düzelmeyi geciktirdiği ya da tam düzelmeye engellediği iddia edilmiştir (13-15). KİT sonrası SFT ile ilgili çalışmaları değerlendiren sistematik bir incelemede DLCO ve TLC deki azalmanın çok sık ve kısmen reversiblen olduğu, obstrüksiyonun çok daha nadir olduğu vurgulanmıştır (16). TLC de %15 den fazla kaybın nonrelaps mortaliteyi 2 kat artırdığı bildirilmiştir (17).

### **Bronşiyolit Obliterans ve Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı**

Bronşiyolit obliterans (BO) başlıca küçük ileici hava yollarını etkileyen fibrotik bir akciğer hastalığıdır. Bu tablo için daha tanımlayıcı olan 'konstriktif bronşiyolit' terimi de kullanılabilir. Konstriktif bronşiyolitte patolojik olarak peribronşiyoler inflamasyondan peribronşiyoler fibrozis ve submukozal skarlaşma ile bronşiyol lumenin tümüyle tıkanmasına kadar değişen bulgular saptanır. Çok değişik nedenlerle bronşiyolit obliterans oluşabilir. Bu nedenlerden biri de kemik iliği transplantasyonudur (18).

Akciğer transplantasyonu yapılan olguların %50'sinde kronik graft rejeksiyonunun göstergesi olarak bronşiyolit obliterans gelişir. Bronşiyolit obliterans histopatolojik bir terimdir. BO'nun çok sık görülmesi ve her zaman histopatolojik tanı konamaması nedeniyle klinik olarak 'bronşiyolit obliterans sendromu' tanımlanmış ve bazal FEV1 değerine göre sınıflama yapılmıştır (19). Doku tanısı ile ilgili sorunlar nedeniyle SCT sonrası BO için bazı yayınlarda obstrüktif hava yolu hastalığı (obstructive airways disease-OAD) terimi kullanılmaktadır. Bu yazıda BO ve OAD terimlerinin her ikisi de kullanılacaktır.

KİT sonrası hava yolu hastalığı ilk kez 1982'de 3 hastada allogeneik KİT'den 4-9 ay sonra semptomatik ağır OAD gelişimi ile bildirilmiştir. Sonraki yıllarda eklenen olgularla hava yolu obstrüksiyonu KİT'in önemli ve sıklıkla fatal seyreden bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir (20).

BO gelişen olguların büyük çoğunluğu kronik GVHD'si olan allogeneik SCT alıcılarıdır (20). Ancak otolog KİT sonrası da BO gelişen az sayıda olgu bildirilmiştir (21).

Klinik olarak hastalar genellikle öksürük, progresif efor dispnesi, hışıltı, üst solunum yolu infeksiyonu düşündürülen yakınmalarla başvurur. Fizik incelemede raller, ronküsler ve squeak (squawk)

duyulabilir (18,20,22,23). Akciğer grafisi normal olabileceği gibi hiperinflasyon bulguları da izlenebilir, nadiren diffüz infiltratlar bulunur (5,18,22). Toraks yüksek rezolüsyonlu BT'de (YRBT) mozaik patern, hava hapsi, bronş/bronşiyolektazi izlenir. Ekspiratuar YRBT'de hava hapsi daha belirgin olur (23). Ekspiratuar YRBT akciğer transplantasyonu sonrası değerli bir tetkik olarak bildirilirken, bir çalışmada KİT sonrası BO tanısında katkısı daha sınırlı olarak bulunmuştur (24).

Tanı için alın standart akciğer biyopsisi ise de uyumlu klinik tablo ve solunum fonksiyon testi bozuklukları tanı için yeterli kabul edilmektedir (3).

Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) progresif, irreversible hava yolu obstrüksiyonu, ve hava hapsi saptanır. Tanı için kesin kriterler yoktur. Bazı çalışmalar FEV1<%80, FEV1/FVC<%70 kriterini kullanırken, bazı çalışmalarda FEV1<%80, FEV1/FVC<%80, MMFR(maksimum ekspirasyon ortası akım hızı)<%50, RV(rezidüel volüm)>%120 kriterlerinden en az üçünün bulunması BO ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (12, 20, 22, 23, 25,26). Çok ağır obstrüksiyonu olan olgularda FEV1/FVC %70-%80 arasında bulunup, kısmen düzelmeye sağlandığında bu oranın <%70 olduğu görülebilmektedir. Bu nedenle FEV1/FVC<%80'i kabul etmek ve MMFR gibi diğer obstrüksiyon parametreleri ve hava hapsi parametrelerini değerlendirmek gerekir. Olguların DLCO değerleri genellikle düşüktür, DLCO/VA(alveoler volüm) normal ya da normale yakındır(22). Tanı kriterleri ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada beklenenin yüzdesi olarak FEV1'deki yıllık azalmanın >%5 olması, dökümanite edilen en düşük FEV1/FVC değerinin <0.8 olması kriterleri kullanıldığında, hastaların izlemlerinde eski kriterlere göre BO tanısı alan olgu sayısından çok daha fazlasına OAD tanısı konduğu bildirilmiştir (27).

BO insidansı değişik serilerde allogeneik KİT sonrası %2-20 oranında bildirilmektedir (26). İleri yaş, kronik GVHD, GVHD profilaksisi için metotreksat kullanımı, serum Ig düzeylerinde düşüklük risk faktörleri arasında sayılmaktadır (20). Siklosporin A profilaksisinin OAD sıklığını azalttığına dair yayınlar vardır (25).

Sık alt solunum yolu infeksiyonu ve Pseudomonas ve diğer gram negatiflerle kolonizasyon görülebilmektedir (20,22).

Spontan pnömotoraks, pnömomediasten ve cilt altı amfizemi gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (18, 22, 28, 29).

Prognoz kötüdür, 3 yıllık mortalite %65 olarak

**Table 1.** SCT Geçiren Hastalarda Görülen İnfeksiyon Dışı Akciğer Komplikasyonları**Erken Komplikasyonlar (100 günden önce)**

Akciğer ödemi  
İdyopatik pnömoni sendromu  
Difüz alveoler hemorji  
Radyasyon pnömonisi  
Plevra sıvısı  
Sitolitik trombus  
Mediastinal amfizem

**Geç Komplikasyonlar (100 günden sonra)**

Kronik GVHD  
Bronşiyolit obliterans  
İdyopatik pnömoni sendromu  
Sekonder alveoler proteinoz  
Sekonder maligniteler  
Radyasyon fibrozisi  
Venokluzil hastalık

**Table 2.** İdyopatik pnömoni Sendromunun Tanı Kriterleri**Yaygın alveoler zedelenme bulguları:**

Akciğer grafisi ya da BT de multilobar infiltratlar  
Pnömoni semptom ve bulguları  
Anormal fizyolojinin kanıtlanması  
ve

**Aktif alt solunum yolu enfeksiyonunun olmadığına aşağıdaki testlerle kanıtlanması:**

BAL, akciğer biyopsisi ya da otopsinin:  
-bakteri, mantar ve virüsler için boyama ve kültür,  
-CMV sentrifugasyon kültürü,  
-viral inklüzyon ve PCR için sitoloji  
-CMV, RSV, influenza, parainfluenza ve adenovirus için monoklonal boyama, incelemelerinin negatif olması.

bildirilmektedir. Genel olarak kabul gören bir tedavi yoktur. İnfeksiyöz alevlenmelerin tedavisi, bronkodilatörler ve immünsüpresif tedavinin artırılması en çok uygulanan yaklaşımlardır (3,18, 20). Solunum fonksiyon testlerinde düzelmeyen tedavinin ilk aylarında beklenmesi gerektiğini, SFT'de hiç düzelmeye sağlanamıyorsa immünsüpresif tedaviyi uzatmanın anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar vardır (26).

**Sekonder Maligniteler**

KİT geçiren hastada lösemilerin nüksünün yanı sıra sekonder malignite gelişme riski vardır. Akciğerde lösemik infiltratlar gelişebileceği gibi, akciğer sekonder malignitenin başlangıç yeri ya da metastaz bölgesi olabilir (3,4,5).

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık nadir de olsa akciğeri tutabilir. Görünümü genellikle nonspesifiktir. En sık değişik boyutlarda, kaviteyi içermeyen nodüller görülür, tek kitle lezyonu da bildirilmiştir (5).

**Sekonder Pulmoner Alveoler Proteinozis**

Alveol boşluklarının PAS pozitif, proteinöz bir materyalle dolması ile seyreden pulmoner alveoler proteinoz, KİT uygulanmış az sayıda olguda reversibl bir solunum yetmezliği nedeni olarak bildirilmiştir. Tanı BAL sıvısının karakteristik ultrasrük-türel bulgularının gösterilmesi ile konur (3,4).

**Plevra Patolojileri**

SCT sonrası sıvı yüklenmesi, enfeksiyonlar, yüksek doz kemoterapi, iyatrojenik, malignite nüksü, plevra tutulumu ile giden sekonder malignite-

ler ya da posttransplant lenfoproliferatif hastalık gibi nedenlerle plevra sıvısı toplanabilir. OAD gelişen hastalarda komplikasyon olarak pnömotoraks gelişebilmektedir (3, 29, 30).

**HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN İNFEKSİYÖZ AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI**

SCT uygulanan hastalarda uygulamanın evresine, sonuçta bağışıklık baskılanmasının türü ve yoğunluğuna göre değişen enfeksiyöz akciğer komplikasyonları görülür.

Hastanın nötropenik olduğu preengraftman döneminde nötropenik hastada sorun olan etkenlerle pnömoniler görülür. Bu dönemde febril nötropeni atakları için empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması nedeniyle bakteriyel pnömoniler azalmıştır. Uzamış nötropeni nedeniyle Aspergillus başta olmak üzere funguslarla akciğer enfeksiyonları oluşabilir (31,32).

İnvazif pulmoner aspergilloz (IPA) KİT alıcılarının yaklaşık %5'inde gelişir ve mortalite %30-90 arasındadır. Genellikle KİT sonrası ilk birkaç haftadan sonra engraftmanın gecikmesi ile oluşur, kortikosteroid kullanımı ve GVHD varlığında daha sıktır. Genel olarak IPA için risk faktörlerine bakıldığında KİT en sık görülen risk faktördür. Hastalarda ateş, öksürük, balgam, dispne olur. IPA olasılığını artıran iki belirti plöretik göğüs ağrısı ve hemoptizidir. Plöretik göğüs ağrısı vasküler invazyona bağlı küçük pulmoner infarktüsler nedeniyle oluşur. Hemoptizi genellikle hafiftir, ama masif de olabilir. Nötropenik hastada hemoptizinin en sık nedenlerinden biri IPA'dır; nötrofillerin çıkışı ile oluşan kaviteye bağlı olduğu düşünülmektedir. Aspergillusla bağlı olarak hava yollarında ülserleşme ve plak oluşumunun eşlik ettiği ağır inflamasyonla seyreden izole trakeobronşit de oluşabilir.

Akciğer grafisinde kaviteli ya da kavitesiz nodüller, alveoler konsolidasyon alanları, plevra tabanlı kama şeklinde gölgeler izlenir. Yüksek rezolüsyonlu BT'nin yaygın kullanımı IPA'nın erken tanısını artırmıştır. Çevresinde halo bulunan nodüller ve hava yarım-ayı içeren nodül varlığı IPA tanısı için patognomonik olmasa da çok değerlidir. Ağır bağışıklık baskılanması olan bu olgu grubunda solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* saptanması anlamlı kabul edilmelidir. Solunum yolu örneklerinden BAL sıvısı özgüllük ve duyarlılığı en yüksek olan materyaldir. Tanıda altın standart olan doku tanısı için bu olgulardan örnek almak zordur. BAL sıvısı ve serumda polimeraz zincir reaksiyonu ile *Aspergillus* aranması ve serumda galaktomannan antijeni bakılması tanı için umut veren yeni yaklaşımlardır. Tedavide Amfoterisin B kullanılır. (5, 33, 34, 35).

Erken postengraftman döneminde hücresel ve humoral immün yetmezlik vardır. Bu dönemde fungal ve viral infeksiyonlar sorun oluşturur. Bakteriye infeksiyonlar daha seyrek; ama kateteri çıkarılmayan hastalarda gram pozitif ajanlarla pulmoner infeksiyonlar gelişebilir (31, 32).

KİT alıcısında en sık viral pnömoni nedeni sitomegalovirusdur (CMV). CMV pnömonisinde ateş, kuru öksürük, dispne, hipoksemi ve difüz infiltratlar olur. Akciğer grafisinde difüz retiküler, nodüler patern, alveoler gölgeler; BT'de buzlu cam opasitelerin eşlik ettiği küçük nodüler gölgeler izlenir. Tanıda BAL'da inklüzyon cisimlerinin görülmesi tanıda değerlidir. BAL'da CMV'nin saptanmasının tanısal değeri tartışmalıdır. Ancak BAL'da CMV'nin izole edildiği asemptomatik olgularda daha sonra pnömoni gelişme riski çok yüksek olduğu için pre-emptif tedavi düşünülmelidir. Tedavide gansiklovir kullanılır (4,5,,31,32).

Geç postengraftman döneminde kapsüllü bakteriler ve *Pneumocystis carinii* (PC) sorun oluşturabilir. Trimetoprim/sulfametoksazol profilaksisi nedeniyle PC pnömonisi (PCP) KİT alıcılarında çok azalmıştır. Profilaksi uygulanmadığında gelişebilir. Genellikle akut başlangıçlıdır. Ateş, dispne, hipoksemi ve difüz infiltratlarla seyredir. Akciğer grafisinde difüz retiküler gölgeler yaygın konsolidasyona ilerleyebilir. BT buzlu cam alanları izlenir. LDH yüksekliği belirgindir. Tanıda indüklenmiş balgam ve BAL değerlidir. Tedavide TMP/SMX kullanılır (4,5,31,36).

SCT geçirmiş bir hasta geç dönemde toplum kökenli pnömoni ile başvurduğunda etken olarak öncelikle *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve atipikler akla gelmelidir (37).

SCT geçirmiş hastalarda tüberküloz riski yüksektir. Bu hasta grubunda tüberküloz kemoprofilaksisi konusu tartışmalıdır. Hastalarda sıklıkla yaşanan karaciğer fonksiyon testi bozuklukları INH profilaksisi konusunda çekince yaratmaktadır. Tüberküloz gelişen olgularda standart dördümlü antitüberküloz tedavinin sonuçları başarılıdır (6,38).

#### KAYNAKLAR

1. Folz RJ. Mechanisms of lung injury after bone marrow transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:1097-1099.
2. Folz RJ. Allogeneic Stem Cell Transplant, Lung Disease and Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:146-147.
3. Khurshid I., Anderson LC. Non-infectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002; 78:257-262.
4. SoubaniAO., MillerKB., Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996; 109:1066-77.
5. Winer-Muram HT, Gurney JW, Bozeman PM., Krance RA. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996;34:97-118.
6. Ettinger NA., Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation Part 2 *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:213-223.
7. Chan CK., Hyland RH., Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990; 11:323-332.
8. Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome and respiratory failure after marrow transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 1996; 17:401-407.
9. Wilczynsky SW., Erasmus JJ., Petros WP. et al. Delayed pulmonary toxicity syndrome following high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation for breast cancer *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:565-573.
10. Affesa B., Tefferi A., Litzow MR. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:641-645.
11. Woodard JP., Gulbahce E., Shreve M., et al. Pulmonary cytolytic trombi: a newly recognized complication of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25:293-300.
12. Palmas A., Tefferi A., Myers JL., et al. Late onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematology* 1998; 100:680-687.
13. Gore EM., Lawton CA., Ash RC., et al. Pulmonary function change in long term survivors of bone marrow transplantation *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1996; 36:67-75.
14. Lund MB., Kongerud J., Brinch L., et al. Decreased lung function in one year survivors of allogeneic bo-

- ne marrow transplantation conditioned with high-dose busulfan and cyclophosphamide. *Eur Respir J* 1995; 8:1269-1274.
15. Chiou TJ., Tung SL., Wang WS., et al. Pulmonary function changes in long term survivors of chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: a Taiwan experience. *Cancer Investigation* 2002; 20:880-888.
  16. Marras TK., Szalai JP., Chan CK., et al. Pulmonary function abnormalities after allogeneic marrow transplantation: a systematic review and assessment of an existing predictive instrument. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 599-607.
  17. Crawford SW., Pepe M., Lin D., et al. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 690-5.
  18. Angel L., Homma A., Levine SM. Bronchiolitis obliterans. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21:123,134.
  19. Kelly K., Hertz M. Obliterative Bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1997; 18:319-338.
  20. Crawford SW, Clark JG Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1993; 14:741-749.
  21. Paz HL., Crilley P., Patchefsky A., et al. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest* 1992; 101:775-78.
  22. Özdemir Kumbasar Ö., Arat M., Koç H., Alper D. Kemik iliği transplantasyonuna bağlı bronşiyolitits obliterans Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2001; 49:471-476.
  23. Trisolini R., Stanzani M., Agli LL., et al. Delayed non-infectious lung disease in allogeneic bone marrow transplant recipients *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18:75-84.
  24. Ooi GC., Pah WC., Ip M. High resolution computed tomography of bronchiolitis obliterans syndrome after bone marrow transplantation *Respiration* 1998; 65:187-91.
  25. Payne L., Chan CK., Fyles G., et al. Cyclosporine as possible prophylaxis for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Chest* 1993;104:114-18.
  26. Sanchez J., Torres A., Serrano J., et al. Long term follow-up of immunosuppressive treatment for obstructive airways disease after allogeneic bone marrow transplantation *Bone Marrow Transplantation* 1997;20:403-408.
  27. Chien JW., Martin PJ., Gooley TA., et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:208-214.
  28. Gallanis M., Litzow MR., Tefferi A., Scott JP Spontaneous pneumomediastinum in a patient with bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation *Bone Marrow Transplantation* 1997;20: 695-696.
  29. Suzuki T., Saijo Y., Ebina M., et al. Bilateral pneumothoraces with multiple bullae in a patient with asymptomatic bronchiolitis obliterans 10 years after bone marrow transplantation.
  30. *Bone Marrow Transplantation* 1999;23:829-31.
  31. Judson MA., Sahn SA., The Pleural space and organ transplantation *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1153-65.
  32. Aronchick JM. Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients *Semin Roentgenol* 2000;35:140-151.
  33. Leather HL., Pharm P., Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:483-520.
  34. Soubani AO., Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis *Chest* 2002; 121:1988-1999.
  35. Verweij PE., Denning DW. Diagnostic and therapeutic strategies for invasive aspergillosis *Semin Respir Crit Care Med* 1997;18:203-215.
  36. Kawazu M., Kanda Y., Goyama S., et al. Rapid diagnosis of pulmonary aspergillosis by quantitative polymerase chain reaction using bronchial lavage fluid. *Am J Hematol* 2003;72: 27-30.
  37. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient *Respiration* 1999;66:95-109.
  38. Cunha BA. Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15: 591-612.
  39. Budak Alpdogan T., Tangün Y., Kalayoglu Besiik S., et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey *Biol Blood Bone Marrow Transplantation* 2000;6:370-374.