



Hematopoietik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Görülen Akciğer Komplikasyonları

Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Pulmonary Complications Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Key Words: Stem cell transplantation, Hematopoietic, Lung diseases, Postoperative complications.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre transplantasyonu, Hematopoietik, Akciğer hastalıkları, Postoperatif komplikasyonlar.

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 iliş-

kin 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 Hastalığı (GVHH)'nin gelişmesi, transplantasyon sonrası metotreksat kullanımı sayılabilir^[1,3,4].

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNUN İNFEKSİYON DIŞI AKCİĞER KOMPLİKASYONLARI

Akciğer Ödemi

Kemik iliği transplantasyonu (KİT)'nin en erken komplikasyonlarından. Genellikle

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA
e-mail: ozlemozdemir@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 15.01.2004

Makalenin Kabul Tarihi: 22.01.2004

Tablo 1. SCT geçiren hastalarda görülen infeksiyon dışı akciğer komplikasyonları.**Erken komplikasyonlar (100 günden önce)**

Akciğer ödemi
İdiyopatik pnömoni sendromu
Difüz alveoler hemoraji
Radyasyon pnömonisi
Plevra sıvısı
Sitolitik trombüs
Mediastinal amfizem

Geç komplikasyonlar (100 günden sonra)

Kronik GVHH
Bronşiyolitisi obliterans
İdiyopatik pnömoni sendromu
Sekonder alveoler proteinoz
Sekonder maligniteler
Radyasyon fibrozisi
Venooklüziv hastalık

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, sisplatin 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 ışınlanması içeren hazırlama rejimleri ve septik olaylar pulmoner kapiller geçirgenliğin artışına bağlı olarak non-kardiyojenik akciğer ödeme 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 pnömo-

nide görülmez. Transplantasyon sonrası ilk iki hafta içinde ortaya çıkan ve Kerley B çizgilerinin saptandığı interstisyel hastalık tablosu biyopsi gerektirmeyecek geçici bir süreç olarak düşünülmemelidir. 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 venooklüziv hastalık geliştiğinde sıvı retansiyonuna 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].

İdiyopatik Pnömoni Sendromu (IPS)

İdiyopatik pnömoni, konjestif kalp yetmezliği ve infeksiyon olmaksızın ortaya çıkan, hipoksemi ve radyografik nonlobar infiltratlarla karakterize bir sendromdur. "National Heart, Lung and Blood Institute" KİT sonrası görülen idiyopatik akciğer zedelenmelerini IPS olarak tanımlamak için gerekli kriterleri belirlemiştir. IPS tanısı için aktif alt solunum yolu infeksiyonu olmadan yaygın alveoler zedelenmenin olması gerekir (Tablo 2)^[8].

IPS allojeneik KİT yapılan olguların yaklaşık %12'sinde görülebilen ağır bir akciğer toksisitesi formudur^[1]. Ototolog 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 idiyopatik 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.

Tablo 2. İdiyopatik pnömoni sendromunun tanı kriterleri.**Yaygın alveoler zedelenme bulguları:**

- Akciğer grafisi ya da bilgisayarlı tomografide multilobar infiltratlar
- Pnömoni semptom ve bulguları
- Anormal fizyolojinin kanıtları
- Ve

Aktif alt solunum yolu enfeksiyonunun olmadığına aşağıdaki tetkiklerle kanıtlanması:

- BAL, akciğer biyopsisi ya da otopsinin;
 - Bakteri, mantar ve virüsler için boya ve kültür,
 - CMV sentrifugasyon kültürü,
 - Viral inklüzyon ve *Pneumocystis carinii* için sitoloji,
 - CMV, RSV, influenza, parainfluenza ve adenovirüs için monoklonal boyama, incelemelerinin negatif olması.

BAL: Bronkoalveoler lavaj, CMV: Sitomegalovirüs, RSV: Respiratuar sinsityal virüs.

IPS tanılı hastaların radyolojik bulguları olarak ince retiküler opasiteler, interlobüler septalarda kalınlaşma, mikronodüller, küçük ya da büyük nodüller; akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nin radyolojik özelliği olan bilateral difüz alveoler opasiteler; barotravma komplikasyonu olan pnömomediastinum, pnömotoraks bildirilmiştir. İnterstisyel pnömonitin erken tanısında bilgisayarlı tomografi (BT) 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 hiyalen membranlar, ödem ve 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 enfeksiyon etkenlerinin ekarte edilmesi önemlidir^[8].

IPS tanısı büyük oranda uyumlu tablo varlığında bronkoalveoler 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 anektodal 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. GVHH profilaksisi için siklosporin veya intravenöz immünglobulin alan hastalarda tablonun şiddeti azalmaktadır. Mortalite oranı %70'ler gibi çok yüksek değerlerdedir, ilginç olarak 1200 raddan fazla total fraksiyone radyasyon alanlar ve akut GVHH (> grade 2) gelişenlerde prognoz daha iyi bulunmuştur^[3,4,8].

Difüz Alveoler Hemoraji (DAH)

Otolog KİT'ten sonra daha sık olmakla birlikte hem allojeneik hem de otolog KİT sonrası görülebilen ciddi bir komplikasyondur. Otolog kemik iliği alıcılarında DAH sıklığı %7-21 arasında bildirilmiştir. Genellikle posttransplant ikinci-üçüncü 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 oportünistik infeksiyonlarla karışır. Genellikle altı gün içinde difüz, ağır alveoler patern oturur^[3-6].

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 iki-dört 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 iki-beş gün içinde ikinci bronkoskopi yapılmalıdır. Kanama nedeniyle bu hastalarda transbronşiyal akciğer biyopsisi kontrendikedir. Hastaların kritik tabloları nedeniyle 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 iki ölüm nedeni multipl 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; beş gün beş doza bölerek 1 g metilprednizolon vermek, sonra üç gün 1 mg/kg uygulamak ve iki-dört 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 Tromböz

Ateş ve toraks BT'de multipl 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. Vaskülit bulgusu, viral inklüzyon, fungal ve bakteriyel elemanlar gösterilememiştir. Olguların çoğunun GVHH nedeniyle tedavi edildiği bildirilmiştir^[3,11].

Venooklüziv Hastalık

Transplantasyondan bir-iki ay sonra çıkabilen nadir bir pulmoner vasküler komplikasyondur. Progresif dispne, pulmoner hipertansiyon bulguları ve hipoksemi olur. Klinik tablo ve hemodinamik parametreler venooklüziv 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 (GVHH)

Akut GVHH'nin pulmoner komplikasyonları minimaldir. Ancak kronik GVHH gelişen hastalarda akciğer komplikasyonu riski çok artmaktadır. Pulmoner GVHH'nin histolojik görünümü difüz alveoler hasar, lenfositik interstisyel pnömoni, lenfositik bronşit ve bronşiyolitoblastik obliterans şeklinde olabilir^[3,4].

Geç dönemde ortaya çıkan infeksiyon dışı pulmoner komplikasyonların ortaya çıkışını etkileyen en önemli faktörler kronik GVHH gelişimi ve GVHH profilaksisinde siklosporin ve prednizon kullanımı olarak bildirilmektedir^[12].

Solunum Fonksiyon Testlerinde Bozulmalar

KİT sonrası solunum fonksiyon testleri (SFT)'nin izlendiği çok fazla çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda difüzyon kapasitesinde düşme, restriktif defekt ve obstrüktif defekt gelişebildiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve difüzyon kapasitesi (DLCO) değerlerinin posttransplant altı ay civarında düşük bulunduğu ancak posttransplant bir yılda bu değerlerin kısmen düzeldiği ve bu fonksiyonel bozulmaların fazla belirtiyeye neden olmadığı bildirilmiştir. Yüksek doz busulfan, siklofosfamid SFT değerlerindeki geçici bozulmalardan sorumlu tutulurken, GVHH, posttransplant pulmoner infeksiyonlar ve akciğerlere yüksek dozda radyasyon uygulanmasının fonksiyonel düzelmeyi geciktirdiği ya da tam düzelmeye olmasını engellediği iddia edilmiştir^[13-15]. KİT sonrası SFT ile ilgili çalışmaları değerlendiren sistematik bir incelemede DLCO ve TLC'deki azalmanın çok sık ve kısmen reversibl olduğu, obstrüksiyonun çok daha nadir olduğu vurgulanmıştır^[16]. TLC'de %15'ten fazla kaybın nonrelaps mortaliteyi iki kat arttırdığı bildirilmiştir^[17].

Bronşiyolit Obliterans ve Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı

Bronşiyolit obliterans (BO) başlıca küçük iletilici hava yollarını etkileyen fibrotik bir akciğer hastalığıdır. Bu tablo için daha tanımlayıcı olan "konstrüktif bronşiyolit" terimi de kullanılabilir. Konstrüktif bronşiyolitte patolojik olarak peribronşiyoler inflamasyondan peribronşiyoler fibrozis ve submukozal skarlaşma ile bronşiyol lümenin tümüyle tıkanmasına kadar değişen bulgular saptanır. Çok değişik nedenlerle BO oluşabilir. Bu nedenlerden biri de KİT'tir^[18].

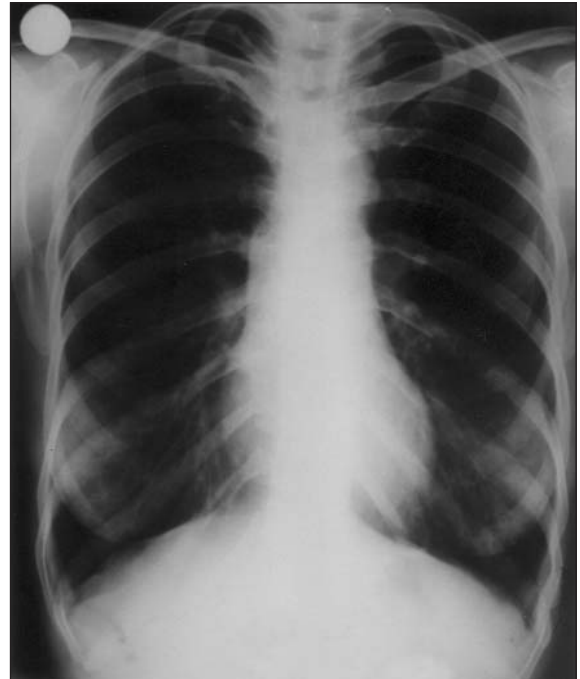
Akciğer transplantasyonu yapılan olguların %50'sinde kronik graft rejeksiyonunun göstergesi olarak BO gelişir. BO histopatolojik bir terimdir. BO'nun çok sık görülmesi ve her zaman histopatolojik tanı konamaması nedeniyle klinik olarak BO sendromu tanımlanmış ve bazal FEV₁ değerine göre sınıflama yapılmıştır^[19]. 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 yılında üç hastada allojeneik KİT'ten dört-dokuz 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 GVHH'si olan allojeneik 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 difüz infiltratlar bulunur (Resim 1)^[5,18,22]. Toraks yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT)'de mozaik patern, hava hapsi, bronş/bronşiyolektazi izlenir. Ekspiratu-



Resim 1. AML nedeniyle allojeneik periferik kök hücre nakli uygulanan 38 yaşında kadın hasta, transplantasyon sonrası 15. ayda bronşiyolit obliterans tanısı aldı. Akciğer grafisinde hiperinflasyonla uyumlu bulgular izleniyor.

ar YRBT'de hava hapsi daha belirgin olur (Resim 2)^[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 altın standart akciğer biyopsisi ise de uyumlu klinik tablo ve SFT bozuklukları tanı için yeterli kabul edilmektedir^[3].

SFT'de progresif, irreversibl hava yolu obstrüksiyonu ve hava hapsi saptanır. Tanı için kesin kriterler yoktur. Bazı çalışmalar $FEV_1 < \%80$, $FEV_1/FVC < \%70$ kriterini kullanırken, bazı çalışmalarda $FEV_1 < \%80$, $FEV_1/FVC < \%80$, 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 $FEV_1/FVC \%70-80$ arasında bulunup, kısmen düzelmeye sağlandığında bu oranın $< \%70$ olduğu görülebilmektedir. Bu nedenle $FEV_1/FVC < \%80$ '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 FEV_1 'deki yıllık azalmanın $> \%5$ olması, dokümanete edilen

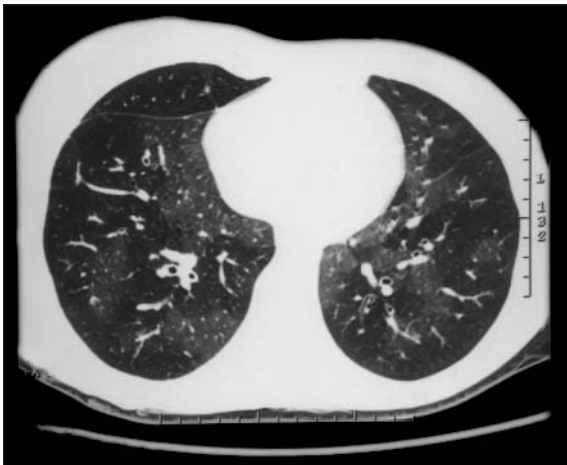
en düşük FEV_1/FVC değerinin < 0.8 olması kriterleri kullanıldığında, hastaların izlemlerinde eski kriterlere göre BO tanısı alan olgu sayısından çok daha fazlasına OAD tanısı konduğu bildirilmiştir^[27].

BO insidansı değişik serilerde allojeneik KİT sonrası $\%2-20$ oranında bildirilmektedir^[26]. İleri yaş, kronik GVHH, GVHH profilaksisi için metotreksat kullanımı, serum immünglobulin (Ig) düzeylerinde düşüklük risk faktörleri arasında sayılmaktadır^[20]. Siklosporin A profilaksisinin OAD sıklığını azalttığına dair yayımlar 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 (Resim 3)^[18,22,28,29].

Prognoz kötüdür, üç yıllık mortalite $\%65$ olarak bildirilmektedir. Genel olarak kabul gören bir tedavi yoktur. İnfeksiyöz alevlenmelerin tedavisi, bronkodilatörler ve immünsüpresif tedavinin artırılması en çok uygulanan yaklaşımlardır^[3,18,20]. SFT'de düzelmeyen tedavinin ilk aylarında beklenmesi gerektiğini, SFT'de hiç düzelmeye sağlanıyorsa immünsüpresif tedaviyi uzatmanın anlamlı olmadığını bildiren çalışmalar vardır^[26].



Resim 2. KML tanısıyla SCT uygulanan 19 yaşında kadın hasta posttransplant altıncı ayda dispne, öksürük, balgam yakınmalarıyla başvurdu. Bronşiyolitits obliterans tanısıyla izlenen hastanın toraks BT'sinde mozaik havalanma görülüyor.



Resim 3. SCT'ye bağlı bronşiyolitits obliterans tanısıyla izlenen 17 yaşında erkek hastada birkaç kez pnömotoraks gelişti.

Sekonder Maligniteler

KİT geçiren hastada lösemnin nüksünün yanı sıra sekonder malignite gelişme riski vardır. Akciğerde lösemik infiltratlar gelişebileceği gibi, akciğer, sekonder malignitenin başlangıç yeri ya da metastaz bölgesi olabilir^[3-5].

Posttransplant lenfoproliferatif hastalık nadir de olsa akciğeri tutabilir. Görünümü genellikle nonspesifiktir. En sık değişik boyutlarda, kavitasyon içermeyen nodüller görülür, tek kitle lezyonu da bildirilmiştir^[5].

Sekonder Pulmoner Alveoler Proteinozis

Alveol boşluklarının PAS pozitif, proteinoz bir materyalle dolumu ile seyreden pulmoner alveoler proteinoz, KİT uygulanmış az sayıda olguda reversibl bir solunum yetmezliği nedeni olarak bildirilmiştir. Tanı BAL sıvısının karakteristik ultrastrüktürel bulgularının gösterilmesi ile konur^[3,4].

Plevra Patolojileri

SCT sonrası sıvı yüklenmesi, infeksiyonlar, yüksek doz kemoterapi, iyatrojenik, malignite nüksü, plevra tutulumu ile giden sekonder maligniteler 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 infeksiyöz akciğer komplikasyonları görülür.

Hastanın nötropenik olduğu preengraftman döneminde nötropenik hastada sorun olan etkenlerle pnömoniler görülür. Bu dönemde febril nötropeni atakları için ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması nedeniyle bakteriyel pnömoniler azalmıştır. Uzamış nötropeni nedeniyle *Aspergillus* başta olmak üzere funguslarla akciğer infeksiyonları oluşabilir^[31,32].

İnvaziv 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 GVHH varlığında daha sıktır. Genel olarak IPA için risk faktörlerine bakıldığında KİT en sık görülen risk faktörüdür. Hastalarda ateş, öksürük, balgam, dispne olur. IPA olasılığını arttıran 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 kavitasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. *Aspergillus*'a bağlı olarak hava yollarında ülserleşme ve plak oluşumunun eşlik ettiği ağır inflamasyonla seyreden izole trakeobronşit de oluşabilir. Akciğer grafisinde kaviteti ya da kavitesiz nodüller, alveoler konsolidasyon alanları, plevra tabanlı kama şeklinde gölgeler izlenir. YRBT'nin yaygın kullanımı IPA'nın erken tanısını arttırmıştır. 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*'un aranması ve serumda galaktomannan antijeni bakılması tanı için umut veren yeni yaklaşımlardır. Tedavide amfoterisin B kullanılır^[8,33-35].

Erken postengraftman döneminde hücrenel ve humoral immünyetmezlik vardır. Bu dönemde fungal ve viral infeksiyonlar sorun oluşturur. Bakteriyel infeksiyonlar daha seyrek; ama kateteri çıkarılmayan hastalarda grampozitif ajanlarla pulmoner infeksiyonlar gelişebilir^[31,32].

KİT alıcısında en sık viral pnömoni nedeni sitomegalovirüs (CMV)'tür. 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 nodüller gölgeler izlenir. 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 preemtif tedavi düşünülmelidir. Tedavide gansiklovir kullanılır^[4,5,31,32].

Geç postengraftman döneminde kapsüllü bakteriler ve *Pneumocystis carinii* sorun oluşturabilir. Trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) profilaksisi nedeniyle *P. carinii* 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'de buzlu cam alanları izlenir. Laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği belirgindir. Tanıda indüklenmiş balgam ve BAL değerlidir. Tedavide TMP-SMZ kullanılır^[4,5,31,36].

SCT geçirmiş bir hasta geç dönemde toplum kökenli pnömoni ile başvurduğunda etken olarak öncelikle *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve atipikler akla gelmelidir^[37].

SCT geçirmiş hastalarda tüberküloz riski yüksektir (Resim 4). Bu hasta grubunda tüberküloz kemoprofilaksisi konusu tartışmalıdır. Hastalarda sıklıkla yaşanan karaciğer fonksiyon testi bozuklukları INH profilaksisi konusunda çekince yaratmaktadır. Tüberküloz gelişen olgularda standart dördü antitüberküloz tedavinin sonuçları başarılıdır^[6,38].

KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTADA SOLUNUM YETMEZLİĞİ

KİT'e bağlı akciğer komplikasyonları gelişen olguların yaklaşık yarısında yoğun bakım ünitesinde izlem gerekmektedir. KİT uygulanan olguların %10-21'inde mekanik ventilasyon desteği gerektiği bildirilmektedir. Solunum yetmezliği gelişmesi ve mekanik ventilasyon gereksinimi açısından risk faktörleri arasında hasta yaşı (> 21), malignitenin relapsı, alıcı-verici arasında HLA uyumsuzluğu sayılmaktadır^[8,39].

KİT sonrası solunum yetmezliği gelişip mekanik ventilatöre bağlanan hastaların gerek kısa dönem gerekse uzun dönem sağkalım oranları çok düşüktür. Kısa dönem sağkalım oranları %0-17 arasında, altı ay sağkalım ise %5'in altında olarak bildirilmektedir. Çalışmalarda yaşın 40'tan büyük olması, transplantasyondan sonra ilk 90 gün içinde solunum yetmezliği ge-



Resim 4. Otuzüç yaşında erkek hastaya KML nedeniyle SCT yapıldı. Kronik GVHH ve bronşiyolitiss obliterans (BO) tanısı olan hastada BO tanısından beş ay sonra tüberküloz gelişti. Tüberküloz tanısı konan döneme ait akciğer grafisi görülen hasta tüberküloz tedavisi ile düzeldi. Transplantasyondan yaklaşık dört yıl sonra BO ve solunum yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

lişmesi, yüksek "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE)" II skoru, vazopressör kullanımı, karaciğer ve böbrek yetmezliği kötü prognoz kriteri olarak tartışılmıştır. Bu olgu grubunda sağkalımın çok düşük olması "solunum yetmezliği gelişen tüm hastalara ventilatör desteği başlanmalı mı?" sorusunu ve sağkalım beklentisi olmadığı için mekanik ventilatöre bağlanmayacak hastaları belirleyecek kriterleri gündeme getirmektedir. Ancak çalışmalarda bu kriterlerle ilgili uyumlu sonuçlar yoktur^[8,39,40].

Genel olarak KİT sonrası gelişen pulmoner komplikasyonların çoğunun tanısında BAL yararlıdır. İnfeksiyonlar ve DAH BAL'ın tanıda en değerli olduğu sorunlardır^[41]. Solunum yetmezliği gelişen ve difüz infiltratları olan hastada da en önemli tanısal yaklaşım fiberoptik bronkoskopi ve BAL'dır (Tablo 3)^[8]. Bazı olgularda daha invaziv girişimler gündeme gelebilir. Difüz lezyonlarda transbronşiyal akciğer

Tablo 3. Solunum yetmezliği gelişen transplant alıcısında difüz infiltrat nedenleri.**İnfeksiyon dışı**

İdiyopatik

İdiyopatik pnömoni sendromu

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)

Alveoler hemoraji

Ödem

Kalp yetmezliği

Volüm fazlalığı

Kapiller kaçak sendromu (ARDS, akut GVHH)

Lösemik infiltrat

Yağ embolisi

İnfeksiyöz

Viral

Fungal

Pneumocystis carinii

Tokso plazmoz

GVHH: Graft versus host hastalığı.

biyopsisinin BAL'a katkısı çok azdır, trombositopenik hastada güvenli değildir. Torakotomi ya da daha az invaziv bir yaklaşımla torakoskopik olarak açık akciğer biyopsisi alınabilir. Açık biyopsi fokal lezyonlarda da işe yarar. Cerrahi rezeksiyon fokal fungal bir lezyonda hem tanı hem de tedavi yöntemi olabilir. Ancak fungal infeksiyonlarda alınan büyük biyopsi örneğine karşın büyük infarktüs ve kanama alanları nedeniyle yanlış negatiflik olabilir^[8].

KAYNAKLAR

- Folz RJ. Mechanisms of lung injury after bone marrow transplantation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:1097-9.
- Folz RJ. Allogeneic stem cell transplant, lung disease and airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:146-7.
- Khurshid I, Anderson LC. Noninfectious pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Postgrad Med J* 2002;78:257-62.
- Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109:1066-77.
- Winer-Muram HT, Gurney JW, Bozeman PM, Krance RA. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996;34:97-118.
- Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:213-23.
- Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA. Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11:323-32.
- Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome and respiratory failure after marrow transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 1996;17:401-7.
- 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;157:565-73.
- Affesa B, Tefferi A, Litzow MR. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:641-5.
- 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.
- Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680-7.
- Gore EM, Lawton CA, Ash RC, et al. Pulmonary function changes in long term survivors of bone marrow transplantation. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996;36:67-75.
- Lund MB, Kongerud J, Brinch L, et al. Decreased lung function in one year survivors of allogeneic bone marrow transplantation conditioned with high-dose busulfan and cyclophosphamide. *Eur Respir J* 1995;8:1269-74.
- 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;20:880-8.
- 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.
- 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.
- Angel L, Homma A, Levine SM. Bronchiolitis obliterans. *Semin Respir Crit Care Med* 2000;21:123-134.
- Kelly K, Hertz M. Obliterative bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1997;18:319-38.
- Crawford SW, Clark JG. Bronchiolitis associated with bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 1993;14:741-9.

21. Paz HL, Crilley P, Patchefsky A, et al. Bronchiolitis obliterans after autologous bone marrow transplantation. *Chest* 1992;101:775-8.
22. Özdemir Kumbasar Ö, Arat M, Koç H, Alper D. Kemik iliği transplantasyonuna bağlı bronşiyolitis obliterans. *Tüberküloz ve Toraks* 2001;49:471-6.
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;104:114-8.
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;20:403-8.
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;168:208-14.
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;20:695-6.
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. *Bone Marrow Transplantation* 1999;23:829-31.
30. Judson MA, Sahn SA. The Pleural space and organ transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1153-65.
31. Aronchick JM. Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients. *Semin Roentgenol* 2000;35:140-51.
32. Leather HL, Pharm P, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:483-520.
33. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
34. Verweij PE, Denning DW. Diagnostic and therapeutic strategies for invasive aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1997;18:203-15.
35. 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.
36. Baughman RP. The lung in the immunocompromised patient. *Respiration* 1999;66:95-109.
37. Cunha BA. Pneumonias in the compromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:591-612.
38. Budak Alpdogan T, Tangün Y, Kalayoglu Besisik S, et al. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey *Biol Blood. Bone Marrow Transplantation* 2000;6:370-4.
39. Shorr AF, Moores LK, Edenfield WJ, et al. Mechanical ventilation in hematopoietic stem cell transplantation. *Chest* 1999;116:1012-8.
40. Faber-Langendoen K, Caplan AL, McGlave PB. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: A case for restricted use. *Bone Marrow Transplantation* 1993;12:501-7.
41. Huaranga AJ, Leyva FJ, Signes-Costa J, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary complications of bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplantation* 2000;25:975-9.