

5. Hematolojik Hastalıklar ve Akciğer

Doç. Dr. Elif TANRIVERDİ

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Hematolojik hastalıkların seyri sırasında hem hastalığın kendisine hem hastalık nedenli kullanılan tedavilere bağlı pulmoner komplikasyonlar sıklıkla görülebilir. Bazen ortaya çıkan pulmoner komplikasyon mortalitenin sebebi olabilir. Hematolojik hastalığın seyri sırasında gelişebilecek ve mortal seyredebilecek pulmoner komplikasyonu erken tanımak ve yönetmek çoğu zaman primer hastalığı yönetmek kadar önem arz eder. Oluşabilecek komplikasyonları tahmin etmek, mümkün olduğunca oluşmaması için gerekli koruyucu önlemleri almak ve oluştuğunda erken tanıyıp müdahale etmek gerekmektedir. Bu yazıda sırasıyla hematolojik hastalıklara ve yapılan tedavilere bağlı oluşabilecek komplikasyonlar ve komplikasyonların yönetimi ayrıntılı şekilde irdelenecektir.

Hematolojik bir hastalığın seyri sırasında hastaların %40-60'ında pulmoner komplikasyonlar meydana gelebilir ve bu önemli ölçüde morbidite ve mortaliteyi etkiler (1). Hem hematolojik hastalığın kendisi hem de hastalığı tedavi etmek için kullanılan çeşitli ajanların bir komplikasyonu olarak akciğer tutulumu görülebilir (2). Hematolojik hastalığa ve/veya hastalığa bağlı tedavilere bağlı immün sistemi baskılanmış hastalar, takiplerinde enfeksiyöz (bakteriyel veya fırsatçı enfeksiyonlar) veya non-enfeksiyöz akciğer hastalıkları (altta yatan hastalığa özgü infiltrasyonlar, ilaca veya radyasyona bağlı pulmoner toksisiteler, pulmoner ödem, alveoler hemoraji) ile sıklıkla karşılaşabilirler. Bununla birlikte, bozulmuş inflamatuvar yanıt klinik veya radyolojik belirtileri azaltabileceğinden bu durumların teşhis edilmesi zor olabilir. Ayrıca, solunumun kötüleşmesi ve/veya trombositopeni ile ilişkili kanama riski de etiyolojilerin belirlenmesini sağlayacak işlemlerin yapılmasını çoğu zaman mümkün kılmayabilir (2,3). Toraks bilgisayarlı tomografi, balgam örnekleri, bronkoskopik işlemler ile alınan materyaller (bronş lavajı, bronkoalveolar lavaja) akciğer patolojilerini tanımlamak için sıkça yardımcı olsa da bazen tanı için cerrahi akciğer biyopsisine de başvurmak gerekebilir (2,3).

Bu yazıda hematolojik hastalıkların sıklıkla sebep olduğu akciğer etkileri başlıklar halinde ele alınacaktır.

Miyeloproliferatif Neoplaziler

Miyeloproliferatif neoplaziler (MPN'ler), polisitemi vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve primer miyelofibrozu (MF) içeren bir grup klonal hematopoez bozukluğudur. MPN'ler genellikle yaşlıları etkiler; tanı anında ortalama yaş ET için 55, PV için 64 ve primer MF için 63'tür. Hastalıklar arasında ET en iyi prognoza sahipken (ortalama sağkalım 20 yıl) primer MF en kötü prognozludur (ortalama sağkalım altı yıl) (4). PV eritroid seride artışla birlikte, genellikle lökositoz, trombositoz, sıklıkla splenomegali ve JAK2 mutasyonu varlığı ve bazen miyelofibrosis ile karakterize klonal ve progressif bir hastalıktır. Hastalık splenomegali ile birlikte veya splenomegali olmadan izole eritrositoz, izole trombositoz veya izole lökositoz veya bunların herhangi bir kombinasyonu olarak da ortaya çıkabilir (5). PV cinsiyet farkı gözetmez (6). PV'da ölümlerin en önemli sebeplerinden biri trombotik komplikasyonlardır ve oldukça sık gözlenir. PV'li hastalarda kazanılmış trombofilik durumun patogenezi karmaşık ve multifaktöryeldir. Ancak tromboz için gerekli üç ana unsur olan vasküler endotel

hasarı, vasküler staz ve hiperkoagülabilité ile özetlenebilir. Anormal eritrosit ve trombosit artışı, anormal klonal proliferasyona sekonder doku faktöründeki artışlar, bozulmuş fibrinolitik aktivite, vasküler staz ve hiperkoagülabilitéye neden olur. İnterlökin-6 gibi inflamatuvar faktörlerin neden olduğu vasküler endotelial hasar ve eritrositler ile endotel hücreleri arasındaki adezyonun artması tromboza teşvik eder (7,8). Trombozla ilişkili temel risk faktörleri yaşlılık, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, atriyal fibrilasyon, sigara içme ve önceki tromboembolik olaylar gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığını içerir (9).

PV'da görülen trombotik olaylardan biri de pulmoner embolidir. PV'lı bir hasta karşımıza PE ile gelebileceği gibi sıklıkla PE, PV tanısından önce meydana gelip PV tanısına da öncül olabilir. Bu nedenle, PE sırasında splenomegali ve eritrositoz görülmesi PV açısından uyarıcı olmalı ve bu hastalar hematoloji kliniğine refere edilmelidir. Bu yaklaşım ile tedavi süreci şekillenir ve hasta ikincil bir PE atağından korunabilir (10). MPN hastalarındaki PE, genel popülasyondakine benzer klinik özelliklere ve sonuçlara sahiptir. Bu gözlem MPN'lerin sPESI (basitleştirilmiş PE ciddiyet indexi) değerlendirmesi sırasında "kansere öyküsü" olarak sayılmamasını düşündürmektedir. sPESI, MPN'li hastalarda prognostik bir belirteç gibi görünmemektedir. Genel popülasyon için geliştirilen geleneksel risk skorlarının MPN'lerde optimumun altında performans gösterdiği ve bu nedenle MPN hastaları için trombotik ve post-trombotik risk değerlendirmesi için özel prognostik skorlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (11). MPN'li hastalarda akut PE varlığında antikoagülan tedavi gereklidir. Akut durumda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) sıklıkla tercih edilen seçenektir ve tedaviye sonrasında K vitamini antagonistleri (VKA) ile devam edilebilir. JAK2 mutasyonu veya kardiyovasküler risk faktörü olanlara ek olarak düşük doz aspirin kullanılması da önerilmektedir (12). Çalışmalar, DOAK'ların MNP'li hastalarda VKA'lar kadar güvenli ve etkili olabileceğini ve bu popülasyonda uzun süreli profilaksi için alternatif bir tedavi seçeneği sağladığını göstermiştir (13-16). Bununla birlikte, tekrarlayan trombotik olaylar, MPN'lerde dikkat çekici derecede siktir ve hidrokşiüre ile sitoredüksiyona ve uzun süreli antikoagülan tedaviye rağmen hastaların dörtte birinden fazlasında meydana gelir, bu sonuçlar bu hasta popülasyonunda daha iyi trombotik risk yönetimine yönelik karşılanmamış klinik ihtiyacı ortaya koymaktadır.

MPN'de PH'da gelişebilir. MPN'li hastalarda görülen PH, ERS/ESC kılavuzunda mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü PH olarak tanımlanan Grup 5'te sınıflandırılır (17). MPN'li hastalar arasında PV ve ET'li hastalarda KTEPH daha sık iken MF'li hastalarda Grup 5 etyolojiye sahip hastalar daha siktir (18). Dokuzyüotuzbeş hastayı içeren bir metaanalizde PH prevalansı %33 (ET için %24, PV için %17 ve primer MF için %52) bulunmuştur. MNP'ye PH eşlik etmesi azalmış sağkalım ile ilişkilidir (19). MPN'lerde PH'nin etiyolojisi tam olarak tanımlanamamıştır ancak ekstramedüller hematopoez, pulmoner veno-oklüzif hastalık, KTEPH ile sonuçlanan artmış PE riski, artan sol kalp yetmezliğini içine alacak şekilde multifaktöryeldir. Mikrovasküler protrombotik ortamdan kaynaklanan vasküler hasar, küçük damar trombozuna, pulmoner vasküler direncin artmasına ve ardından PH'a neden olur. Yüksek hematokrit aynı zamanda pulmoner vasküler direnci de artırarak bu popülasyonda PH gelişimine katkıda bulunan bir süreç sunar (20). Ayrıca kemik iliği kaynaklı miyeloid hücrelerinin de MPN hastalarında PH gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. MF'li hastalarda ET veya PV hastalarına kıyasla CD34+/CD133+ kemik iliği kaynaklı endotel progenitor hücrelerin (EPC'ler) sayısının arttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde dolaşımdaki CD34+/CD133+EPC'lerin idiyopatik PH hastalarında da sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı tespit edilmiştir (21). KTEPH tedavisinde uygun hastalarda ilk tedavi tercihi endarterektomidir. MPN ilişkili KTEPH nedeniyle endarterektomi uygulanan 29 hastanın (16 PV, 12 ET ve 1 MF) değerlendirildiği bir çalışma, diğer KTEPH popülasyonu ile karşılaştırıldığında bu grupta cerrahi sonrası mortalitenin ve enfeksiyöz komplikasyonların daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Gözlemlenen daha kötü sonuçlar MPN'li hastalarda en zorlu durum olan daha distal damarlarda hastalığa sahip olma eğilimine bağlanmıştır. MPN hastalarında KTEPH ve eşlik eden pulmoner mikrovaskülopati gibi farklı PH mekanizmalarının bir arada bulunması mümkündür. Küçük pulmoner damar hastalığının varlığı ve derecesi, PEA sonrası kalıcı PH'da önemli bir rol oynayabilir. MPN'li hastalarda PEA'dan önce küçük pulmoner damar arteriyopatisinin varlığının ve ciddiyetinin değerlendirilmesi operasyon kararını vermede ve postoperatif komplikasyonları öngörmeye önemli görülmektedir (22).

MPN'li hastalarda tromboz, staz veya enfarktüse sekonder pulmoner nodüler lezyonlar da tanımlanmıştır. Miyelofibrozis ile karakterize olan geç dönem PV'da, ekstramedüller hematopoez ile ilişkili pulmoner ve plevral kitleler de görülebilir (23).

Orak Hücreli Hastalığı

Orak hücreli hastalığı (OHH), akut ve kronik belirtileri olan, yüksek morbidite/mortaliteye sahip kronik bir hemolitik anemidir. Hemoglobinin beta-globin zincirindeki bir nokta mutasyonundan kaynaklanır ve bu da oraklaşmış eritrosit morfolojisini kolaylaştıran uygunsuz hemoglobin katlanmasına neden olur. Hipoksi, artan oksidatif stres, hiperosmolarite, asidite, fizyolojik stres koşulları sırasında, eritrositler orak şeklini alacak şekilde değişir. Bu konformasyonel değişiklik, daha sonra vazo-oklüzyon, hemolitik anemi, kan viskozitesinin artması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve yaygın inflamasyonla sonuçlanır. Bu durum birçok organı etkiler (24).

Akut göğüs sendromu (AGS), OHH'de akut akciğer hastalığının en sık görülen formudur ve göğüs ağrısı, öksürük, nefes darlığı, ateş, anormal akciğer muayenesi, lökositoz, hipoksi ve yeni radyografik opasitelerin kombinasyonları ile karakterizedir. AGS önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir, bildirilen ölüm oranı çocuklarda %1,8 ve yetişkinlerde %4,3'tür. Tedavisi hastalığın seyirindeki ciddiyete göre transfüzyon ve antibiyotik ile yapılır. Hematologlar, göğüs hastalıkları uzmanı ve bazen de yoğun bakım uzmanları arasında işbirliği hastalığı yönetmede önemlidir. Tekrarlayan AGS atakları OHH'li yetişkinlerde akciğer fonksiyon parametrelerini önemli ölçüde etkilemektedir (25,26). Astım, bronş hiperreaktivitesi ve reversibl bronkokonstriksiyon, kronik inflamasyon ve kronik süreçte hava yollarının remodellingi ile karakterize akciğer hastalığıdır. OHH'de astımın AGS ile ilişkisi yaygındır ve ilişkili mekanizmalar karmaşık ve multifaktöryeldir. Astım alevlenmesi ile AGS sıklıkla birlikte görülür ve bir durumu diğerinden klinik olarak ayırmak güçtür. Bu iki klinik durum hışıltı ve obstrüktif akciğer fonksiyon değişiklikleri gibi benzer semptomlar gösterebilirler (27).

OHH'de PH gelişebilir, etiyoloji karmaşık ve çok faktörlüdür, katkıda bulunan tüm potansiyel hastalık durumlarını ele almak için kapsamlı bir çalışma gereklidir. Yüksek kalp debisi, aşırı volüm yükü ve göreceli artan sistemik basınç pulmoner vasküler direnç artışı olmadan pulmoner vasküler basıncı artırabilir. İntravasküler hemoliz, pulmoner vasküler sistem boyunca vaskülopatiye katkıda bulunur. Pulmoner arter ve venlerde tromboz, intimal kalınlaşma, pleksiform lezyonlar da görülebilir. Kronik hipoksi, PE, OHH ilişkili akciğer hasarı (örnek: AGS) gibi diğer patolojiler de muhtemelen PH gelişimine katkıda bulunabilir (28). OHH ilişkili PH'nin spesifik tedavisine

ilişkin uzun süreli veriler yoktur, tedavi seçimi ampiriktir ve ilacın güvenlik profili ile hekimin tercihiyle dayanmaktadır. Sildenafil'in Faz II çalışmalarında PAB ve altı dakika yürüme mesafesi lehine anlamlı sonuçları bildirilmiştir (29). Ancak sildenafil kullanılan daha büyük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada ağırlı krizler nedeniyle hastaneye yatışların arttığı görülmüştür (30). Bu ajan yalnızca sıkı takipli ve OHH'ye özgü tedavisi maksimum düzeyde olan hastalarda önerilmektedir.

OHH'ye eşlik eden prekapiller PH (ASSET1) veya post-kapiller PH (ASSET2) hastalarında bosentan tedavisini plaseboyla karşılaştıran iki randomize çalışma yavaş hasta kaydı sebebiyle sonlandırılmıştır (31). Prostosiklin analogları OHH ilişkili PH'de pek önerilmese de %64'ü KTEPH olan 11 hastada parenteral kullanımının fonksiyonel iyileşme sağladığı görülmüştür (32). AGS sonrası dekompanse PH gelişen bir hastada oral prostasiklin olan selexipag başarıyla kullanılmış olsa da oral prostosiklinlerin OHH ilişkili PH'de kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur (33). OHH olanlar hiperkoagülabilite sebebiyle venöz tromboemboli ve KTEPH açısından yüksek risk altındadırlar. Hastaların çoğu distal trombotik olayla seyreder. Ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi bu hastaları tespit etmede faydalı olabilir. KTEPH gelişen OHH'de endarterektomiden ziyade balon pulmoner anjioplasti ve PH spesifik tedaviler sınırlı sayıda hastada da olsa umut vaat edicidir. PAH için onaylanmış tedaviler ve OHH yönetiminin güçlendirilmesi hemodinamide olumlu bir etkiye sahip olabilir, ancak OHH'li prekapiller PH'nin tedavisine yönelik kılavuzların güncellenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Prekapiller PH'li OHH hastalarının klinik heterojenliği, her hasta için PH ve OHH uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilen dikkatli bir etiyolojik değerlendirilmenin önemini vurgulamaktadır (34,35).

Talasemi

Talasemi globülin zincirinin dengesiz sentezi ile ilişkili çeşitli mutasyonların sebep olduğu otozomal resesif geçişli hemoglobinopatidir. Talasemili hastalarda %80'e varan oranda pulmoner disfonksiyon gelişebilmektedir. Çalışmalarda en sık restriktif tipte akciğer fonksiyon bozukluğu görülmekle birlikte, obstrüktif tipte akciğer fonksiyon bozuklukları ve karbondioksit difüzyon kapasitesinde azalma da görülebilmektedir. Pulmoner disfonksiyonun patofizyolojisi tam olarak tanımlanmamış olsa da, tekrarlanan kan transfüzyonlarından kaynaklanan demir

birikiminin olası neden olduğu öne sürülmüştür. Bu, daha önce birden fazla transfüzyon almış talasemili hastalarda pulmoner demir birikiminin tespit edildiği otopsi verileri ve ölüm sonrası incelemelerle desteklenmektedir. Akciğer fonksiyonundaki azalmalar önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bazen pulmoner semptomlar olmadan da spirometrik anormallikler görülebilir. Bu nedenle, hastaların yönetiminde düzenli SFT değerlendirmesi gerekmektedir. Bu özel hasta grubunda pulmoner disfonksiyonun patojenik mekanizmasını ve uzun vadeli sonuçlarını daha fazla değerlendirecek gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır (36,37).

Ekstramedüller hematopoezis (EMH) kemik iliğinin ihtiyacı karşılayamaması durumunda kemik iliği dışında kan üretimidir. Pulmoner EMH genellikle kitle bulgusu verir, kitlelerin çoğu asemptomatiktir. Ancak bazen hastalar hemoptizi, akut veya ilerleyici nefes darlığı, göğüs ağrısı ile başvurabilirler. Nadiren masif plevral efüzyon, hemotoraks, şilotoraks veya spinal bası (posterior mediastinal EMH) gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Torasik EMH'de en sık görülen radyografik bulgu, iyi sınırlı, lobüle, yağ yoğunluğu içeren, kalsifikasyonsuz paravertebral kitledir. Literatürde bilateral pulmoner nodüller, interstisyel infiltrasyon, fibrozis şeklinde olgu sunumları mevcuttur. Genel olarak ultrason, BT ve MR'da bildirilen EMH'nin özellikleri oldukça değişkendir ve klinik şüphe varlığında bile yeterli değildir (38-40). Yüksek vasküler olduğu ve şiddetli kanamaya neden olabileceği için bu kitlelerde ince iğne aspirasyon sitolojisi veya perkütan biyopsi denenmemelidir. Talasemi hastasında bir akciğer kitlesi mevcutsa invaziv tanısal işlemlere başlamadan önce görüntüleme ile dikkatli değerlendirilmelidir. Ayırıcı tanıda, nörojenik tümörler, paravertebral apseler, metastatik tümörler ve lenfadenopatiler düşünülmelidir. EMH genellikle tedaviye ihtiyaç duymaz. Ancak parapleji gibi ciddi bir komplikasyon varlığında radyoterapi, cerrahi veya ikisinin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (41).

Talasemi hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sağ kalp yetmezliği ve ölümlü ilişkili riskler nedeniyle klinik bir sorundur. Splenektomi yapılması, şelasyon, transfüzyon ve hidroksiüre tedavisine uyumsuzluk, daha önce tromboembolik olay geçirme öyküsü ve ileri yaş PH için kronik risk faktörleridir (42). Talasemide kateterizasyonla belgelenen PAH prevalansının %2,1 olarak raporlanmıştır ki bu oran genel popülasyonda görülme sıklığından 10.000 kat daha fazladır (43). Özellikle erişkin, talasemi inter-

media, beta talasemi, splenektomi öyküsü olanlarda ve önceki triküspid jet akım ölçümü (TRV) > 2.5 m/s olanlarda yıllık EKO takibi yapılması ve PAH şüphesi (TRV > 3.2 m/s) olanlarda sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile değerlendirme önerilmektedir. Tedavide hedef sPAB değerini bazalin %25'i azalatacak şekilde PAH spesifik ajanların (ERA, Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, prostosikin analogları) agresif titrasyonu ile kombine kullanılmasıdır (44).

Lösemi

Lösemilerin pulmoner komplikasyonları sık görülür ve hayatı tehdit edici olabilir.

Akut lösemili hastalarda pulmoner infiltrasyonların ayırıcı tanısı önemlidir. Anamnez, ayrıntılı fizik muayene, infiltrasyon dağılımı (fokal/diffüz.), lösemi tedavisinin başlangıcından infiltrasyon oluşuna kadar geçen süre (erken; ilk iki hafta içinde veya geç; > 2 hafta) etyolojiyi belirlemede yardımcı olur. Lokalize infiltrasyonlara en sık bakteri (erken) ve mantar enfeksiyonları (geç) neden olur. Diffüz erken infiltrasyonlar lösemik infiltrasyon (lökostaz), alveoler hemoraji ve/veya ödem, diffüz alveoler hasar, viral pnömoni ve nadiren transfüzyonla ilişkili akut akciğer hasarından kaynaklanabilir. Teşhis için invaziv ve noninvaziv tanı testleri özellikle yararlı olabilir (45).

Lenfoid ve miyeloid lösemisi olan 21 hastanın akciğerdeki lösemik infiltrasyonlarını karşılaştıran bir çalışmada nodüller ve kitleler en sık (%62) radyolojik bulgu olarak bulunmuştur. Bronkovasküler demet kalınlaşması ve hiler lenfadenopati sadece lenfoid lösemide görülürken mediastinal lenfadenopati, septal kalınlaşmalar, konsolidasyon, diffüz buzlu cam, plevral efüzyon her iki grupta da daha az görülen radyolojik bulgular olmuştur (46). Özellikle nodüller ve konsolidasyonun başka yerlerde de kötüleşen hastalıkla birlikte olması ve antimikrobiyal tedaviye yanıt vermemesi lösemik infiltrasyonu düşündürmelidir. Ancak bu bulguların lösemik bir infiltrasyon olabileceği gibi mukormikoz gibi atipik agresif bir enfeksiyon da olabileceği enfeksiyondan lösemik infiltrasyonun ayrımının özellikle tedavi seçiminde (antimikrobiyal, antifungal veya kemoterapi) önemli olduğu unutulmamalıdır. Ayırıcı tanı için noninvaziv ve invaziv tanı yöntemlerine başvurulmalıdır (47,48).

Akut lösemilerin en sık nonenfeksiyöz pulmoner komplikasyonu trombositopeni ilişkili diffüz alveoler hemoraji (DAH)'dir. Özellikle, hematopoetik kök hücre naklinden sonra görülme sıklığı %3-20 oranında olup mortalite %50-80 arasında değişmektedir. DAH üç farklı patofizyolojik patern ile oluşabilir. En

sık vaskülit veya kapillerit ile ilişkilidir, pulmoner interstisyumun nötrofilik infiltrasyonu ve destrüksiyonu sözkonusudur. Bu patern genellikle sistemik otoimmün vaskülitlerden kaynaklanır. Bir başka karakteristik patern, eritrositlerin alveollere ekstrasvazasyonu sonucudur, vaskülit veya inflamasyon belirtileri yoktur, enfeksiyonlar ve antikoagülanları da içeren çeşitli ilaçlar sonucu oluşabilir. Eritrositlerin doğrudan ekstrasvazasyonu veya akciğer inflamasyonu belirtileri olmadan alveoler septaların ödem ile diffüz alveoler hasarı üçüncü paternidir. Alveol boşlukları boyunca hyalin membran oluşumu sözkonusudur. Enfeksiyonlar, transplantasyon, hematopoetik kök hücre nakli, radyoterapi bu DAH paterni ile ilişkilendirilmiştir (49).

Hematolojik malignitelerde pulmoner enfeksiyonlar en sık komplikasyondur ve primer ölüm sebeplerindedir. Nötropeni bakteriyel enfeksiyonlar için majör predispoze faktördür, immün sistemi baskılanmış hastalar nazokomiyal bakteriyel enfeksiyonlar için risk altındadır. En sık patojen *Pseudomonas* iken, diğerleri *Nocardia*, *Legionella*, *H. influenzae* ve enterobakterilerdir (50).

İndüksiyon kemoterapisi alan akut myeloid lösemi (AML) hastaları, uzun süreli ve şiddetli nötropeni nedeniyle invazif mantar enfeksiyonu açısından en yüksek riskli hasta grubudur. Hematolojik popülasyon bazlı analizlerde bu enfeksiyonların yaklaşık üçte ikisinin *Aspergillus* türleri başta olmak üzere küflerden, üçte birinin ise kandidemi başta olmak üzere mayalardan kaynaklandığı görülmektedir. Bu enfeksiyonlar hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, uluslararası kılavuzlar AML'nin indüksiyon aşamasında antifungal profilaksiyi önermektedir (51,52).

Mantar enfeksiyonları arasında en sık görülen aspergillozistir. Pulmoner mukormikoz, aspergillozis ve candidiazisten sonra hematolojik malignitelerde üçüncü en sık görülen, potansiyel olarak ölümcül bir fungal enfeksiyondur. Yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografi (YÇBT) akciğer grafisinden daha duyarlıdır, MR ve PET'e göre daha yaygın kullanılır. Nötropenik hastalarda halo belirtisi veren nodüller veya pulmoner infiltrasyonlar aspergillozis için belirleyici olsa da sadece ona özgü değildir. Hava hilal işareti yine aspergillozis için geç ve spesifik olmayan bir bulgudur. Nötropenik olmayan hastalarda multipl pulmoner nodüller, bronkopnömoni, konsolidasyon, kavitasyon, plevral effüzyonlar, buzlu cam opasiteleri, tomurcuklanmış ağaç görünümü veren

nodüler opasiteler ve atelektazi gibi çeşitli spesifik olmayan bulgular olabilir. Mukormikozun en sık belirtisi konsolidasyon ve kitlesel lezyonlar, nodüller ve kavitasyondur. Multipl nodüller ve plevral effüzyon aspergillozise göre mukormikozda daha sıktır. Ayırı tanıda tüberküloz dahil diğer hastalıklar da olmasına rağmen ters halo belirtisi mukormikoz için daha spesifiktir (53). Daha önce antifungal kullanan hastalarda duyarlılığın muhtemelen daha düşük olduğu bildirilmesine rağmen, aspergilloz vakalarının %80'inden fazlasında galaktomannan sonuçları pozitif olabilir ve tanıda yardımcıdır. Mortalitesi oldukça yüksek olan fungal hastalıklar için agresif tanısall yaklaşımlar ve antifungal sınıflarının olabildiğince etkili kullanımı önem arz etmektedir. Yüksek riskli hastalarda posakonazol, yoğun kemoterapi rejimi alanlarda ekinokandinler ile antifungal profilaksisi invaziv enfeksiyonların gelişmesini azaltabilmektedir. Hastalık gelişenlerde ise azoller (vorikonazol, posakonazol, izavukonazol), amfoterisin B'nin lipid formülasyonları (lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleksi), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) tekli veya kombinasyon halinde kullanılmaktadır (54-56). Pulmoner alveoler proteinozis ve amiloidozis lösemi hastalarında görülebilen diğer nadir komplikasyonlardır (57).

Lenfoma

Primer pulmoner lenfoma (PPL), primer akciğer kanserlerinin < %0,5'ini, lenfomaların < %1'ini ve tüm ektranodal lenfomaların yaklaşık %3 ila %4'ünü oluşturur (58). Genellikle tanı anında veya takip eden üç ay boyunca tespit edilebilir ekstrapulmoner tutulumu olmayan hastalarda tek veya bilateral akciğeri (parankim ve/veya bronş) etkileyen klonal lenfoid proliferasyon olarak tanımlanır (59). PPL, Hodgkin olmayan lenfoma (NHL) veya Hodgkin lenfoma (HL) olarak gruplandırılabilir. Mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALT) tüm vakaların %60 ila %80'ini oluştururken, diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL) %10 ila %25'ini oluşturur. Diğer nadir türler arasında lenfomatoid granülomatöz, plazmasitoma, küçük lenfositik lenfoma, mantle B hücreli lenfoma, foliküler lenfoma ve Burkitt lenfoma yer alır. T hücre kökenli PPL son derece nadirdir; anaplastik büyük hücreli lenfoma ana fenotiptir (58,60).

Akciğerin sekonder tutulumu ise malign lenfoma hastalarında nispeten yaygındır. İlgili mediastinal lenf nodlarından doğrudan invazyon veya hematojen ya da lenfanjitik yayılımla yoluyla olabilir (61). Primer ektranodal HL ise en az görülen tiptir, lenfomanın B

semptomları (gece terlemesi, ateş, kilo kaybı) her zaman olmayabilir, bu nedenle B semptomları olmasa bile genç bir hastada gecikmiş rezolusyonlu pulmoner konsolidasyon ayırıcı tanısında akla gelmelidir (60,62). PPL'nin radyolojik bulguları nonspesifiktir ve sıklıkla antibiyotik yanıtı olmayan veya geciken infiltrasyonların ayırıcı tanısı yapılırken tanı konur. Peribronşiyoler ve perivasküler kalınlaşmalar, buzlu cam alanları (Resim 1), plevral effüzyon (Resim 2,3), düzensiz sınırlı kitle lezyonları ve konsolidasyonlar (Resim 4) ve diğer nonspesifik radyolojik bulgulardır (63).

İntravasküler büyük B hücreli lenfoma, matur B hücreli neoplazmların farklı bir alt tipidir ve primer olarak akciğerlerde görülmesi nadirdir. Akciğer tespit edilebilir kitle bulgusu olmaması nedeniyle tanı çok zor olabilir ve genellikle cerrahi akciğer biyopsisi

veya otopsi incelemesi sırasında tanı konur. "Sıcak akciğer" belirtisi normal veya hafif anormal BT bulgularına rağmen her iki akciğerde PET'te akciğer tabanından uzanan yaygın tutulumun artması olarak tanımlanır. Bu alanlardan alınan kriyo-transbronşiyal akciğer biyopsisi erken tanıda faydalıdır (64,65).

Bleomisin kullanımına bağlı pulmoner toksisite Hodgkin lenfomada (HL) görülen komplikasyonlardan biridir. Bleomisin, 1966 yılında *Streptomyces verticillus* suşundan izole edilen bir antitümör antibiyotiktir. HL için adriamisin, vinblastin, dakarbazin ile birlikte kullanımında %10-35 pulmoner toksisite gelişir ve bunların %4-5'i ölümcül fibroze ilerler (66).

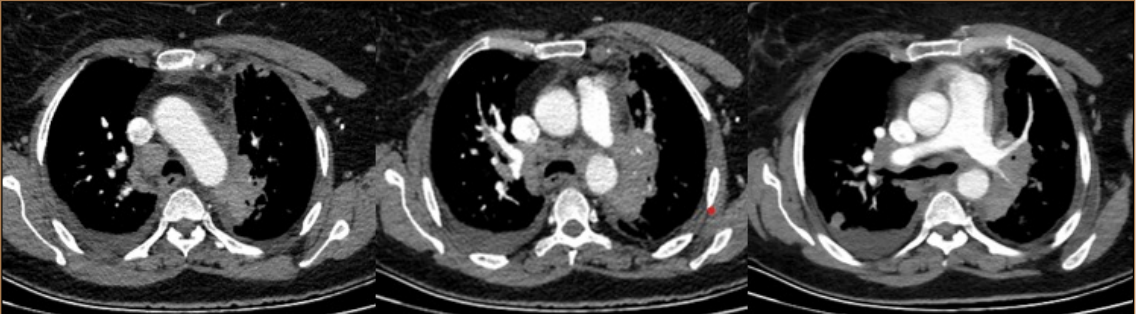
Yaş, kümülatif bleomisin dozu, sigara içme öyküsü, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, altta yatan akciğer hastalığı olması, oksijen maruziyeti, torasik radyoterapi öyküsü, ilacın uygulanma şekli (intravenöz veya intramuskuler) ve beraberinde granülosit-koloni stimüle edici faktörün (G-CSF) kullanılması artmış toksisite ile ilişkilidir. Toksikitenin genel ve progresyonsuz sağkalımı etkileyip etkilemediği hala tartışmalıdır (67).

Bleomisin toksisitesinin mekanizması net bilinmemekle birlikte multifaktöriyeldir. Oksidatif hasar, enflamatuvar sitokinlerin salınımı, akciğerlerde bleomisin hidroksilaz enzimi eksikliği ve genetik yatkınlık suçlanmaktadır. Tedavi başlamasından sonra toksisite gelişene kadar geçen süre önemli ölçüde değişkendir (68,69). En yaygın BT bulgusu, bilateral asimetrik diffüz buzlu cam opasiteleri olup, hastalık ilerledikçe konsolidasyon alanları oluşturabilirler. Subplevral bölgeyi kapsayan baskın buzlu cam opasitelerinin yanı sıra septal kalınlaşmaların olması NSIP paterni görünümü oluşturur. Bazen buzlu cam alanlarına 5 mm ila 3 cm boyutlarında küçük nodüller eşlik edebilir. Erken veya süpüra-

Resim 1. Mini torakotomi ile sağ orta lobdan wedge rezeksiyon ile tanı konulan lenfoma hastasının toraks bilgisayarlı tomografisinde buzlu cam alanları izlenmektedir (63).



Resim 2. Bilateral hiler ve mediastinal lenf nodları izlenen toraks BT kesitlerinde sol pulmoner arter dallarının lezyona bağlı incelmesi görülmektedir. Ayrıca, sağda plevral effüzyon mevcuttur. Bu hastanın hem VATS plevra biyopsisi sonucu hem de EBUS ile alınan lenf nodlarının histopatolojik sonucu lenfoma ile uyumlu idi.



Resim 3. Solda eksüdatif plevral effüzyon nedeniyle medikal torakoskopi eşliğinde biyopsi alınan hastanın patolojik değerlendirme sonucu lenfoma ile uyumlu gelmiştir.



tif fazda alveolar hasar görülürken, hastalık evresi ilerledikçe geniş retikülasyonlar, traksiyon bronşektazileri, bal peteği oluşumu ve UIP paternini veren fibrozis alanları ortaya çıkar. Bal peteği oluşumu, yaygın retikülasyonlar ve fibrozis, kronik bleomisin toksisitesinin özellikleridir ve geri dönüşü olmayan aşamayı temsil eder (69). Karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), akciğer toksisitesinin erken tanınmasında faydalıdır. Bleomisin tedavisi başlamadan önce bazal solunum fonksiyon testlerinin yapılması ve her kemoterapi uygulanmasından sonra takibi erken tanı için düşünülmelidir (70,71). En sık semptom nefes darlığı ve nonproduktif öksürük, en sık fizik muayene bulgusu inspiratuar rallerdir. Bleomisin toksisitesinin erken tanınmasında PET/CT'nin kullanımı güncel bir yaklaşım olarak değerlendirilmiş, uygun bir yöntem olamayacağı bildirilmiştir (67). DLCO'da yüzde 25 veya daha fazla azalma olan asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere, bleomisine bağlı akciğer toksisitesi düşünülen her hastada bleomisin tedavisinin kalıcı olarak kesilmesi önerilmektedir. Sistemik kortikosteroidler semptomatik hastalarda faydalı olabilir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi çeşitli mediatörler patofizyolojide rol oynadığından inhibitörü olan infliximab, tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib ve transforming growth faktör beta (TGF- β) inhibitörü olan pirfenidone kullanımı ve tedavi başarısı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (72-74). Bir hayvan çalışmasında, bleomisin ilişkili şiddetli akciğer inflamasyonu ve fibroze karşı dapsonun koruyucu etkileri gösterilmiştir. Dapson, pulmoner fibrozis tedavisindeki etkinliğini değerlendirecek ileri klinik çalışmalar için umut verici bir aday olarak görül-

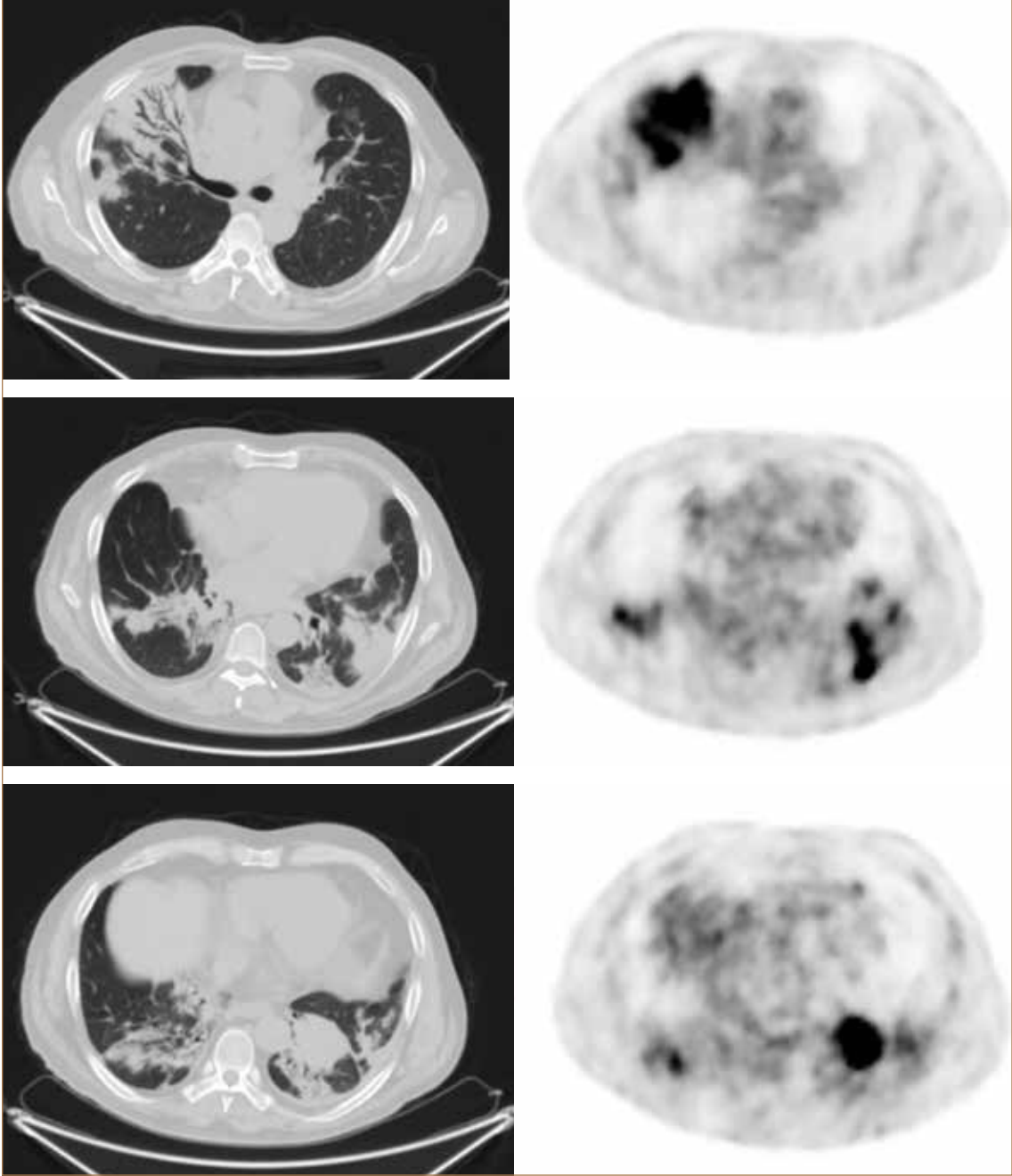
mektedir (75). Mezenkimal kök hücre nakli, empagliflozin, mangiferin, nicorandil hayvan çalışmaları ile diğer ümit vaat eden tedavilerdir (76-79).

HL'nın yönetiminde son 40 yıldaki gelişmeler hastalıklı sağkalımı artırdığı gibi beraberinde sekonder malignite gelişimini de artırmıştır. Yakın zamanda yayınlanan en geniş retrospektif kohort çalışmasında HL'lı yaşayanlar arasında sekonder akciğer kanseri insidansı 100.000 kişi yılı başına 157 vaka olarak raporlanmış ve yüksek bir ölüm oranıyla ilişkilendirilmiştir. Akciğer kanseri riskinin, akciğere alınan radyasyon dozu, sigara dumanına maruz kalma süresi ve erkek cinsiyet ile arttığı belirtilmektedir (80). Lenfomalı hastalarda akciğer kanseri gelişimi ile ilgili bir çalışmada, sigara ve RT risk faktörlerinin yanısıra birinci derecede akrabasında akciğer kanseri öyküsü pozitif olanlarda olmayanlara göre akciğer kanseri görülme riski üç kat daha yüksek bulunmuştur (81).

Multipl Miyeloma

Multipl miyeloma (MM) kemik iliğinde plazma hücreli tümör oluşumu ile karakterize nadir görülen bir hematolojik malignitedir. Kemik iliğinden farklı anatomik yapıların plazma hücre infiltrasyonu ekstrapredüller miyelom daha da nadirdir. Ekstrapredüller miyelom (EMM), miyelom tanısı anında hastaların %6-8'inde mevcuttur, hastalık süresi boyunca görülme sıklığı artar ve sonunda miyelom hastalarının %10-30'u EMM ile başvurur (82). Bir çalışmada multipl miyelomun akciğer tutulumu olan 13 vaka tanımlanmış; vakaların dağılımı altında pnömoni, ikisinde kitle lezyonları, ikisinde multipl nodüler lezyonlar ve üçünde interstisyel infiltrasyon şeklinde olmuştur (83). Tanı için balgam ve BAL sıvısının

Resim 4. Bilateral buzlu cam, konsolidasyon ve kitle lezyonları ile başvuran hastanın sağ üst lob anteriorlardak konsolidasyon alanından yapılan transtorasik iğne aspirasyonu sonucu MALT-Lenfoma ile uyumlu olarak raporlandı.



sitolojik incelemesi ve sitoplazmik immüoglobulin DNA analizi daha az invaziv bir yol sağlar ve daha invaziv işlemler olan iğne biyopsisi veya açık akciğer biyopsisine ihtiyacı minimize eder (84,85). Ekstramedüller plazmasitom, MM'nin kemik iliği tutulumu veya diğer sistemik özellikleri olmaksızın yumuşak doku içinde bulunan plazma hücrelerinin neoplazi-

sidir. Primer pulmoner plazmasitom, ekstramedüller plazmasitomun nadir görülen bir türüdür (86,87). Multipl miyelomanın dissemine akciğer tutulumu hızlı progresyon ile ilişkili iken kemik iliği tutulumu olmaksızın primer pulmoner (ekstramedüller) plazmasitoma daha iyi prognoza sahiptir (88).

Amiloidoz MM ile ilişkili nadir bir komplikasyondur. MM'lu hastada yaygın parankimal amiloidoz daha da nadirdir; yalnızca birkaç vaka rapor edilmiştir. Diffüz parankimal amiloidoz, alveolar septa ve damar duvarlarında amiloid birikimlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu tür hastalardaki YÇBT bulguları esas olarak buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşma, intralobüler retiküler opasite ve nodüllerden oluşur. Diffüz amiloidoza bazen mediastinal lenfadenopati ve plevral effüzyon eşlik eder. Hem alveoler duvarda hem de çevresindeki kapiller amiloid birikiminin bir sonucu olarak muhtemelen frajil alveoler duvarlardan kaynaklanan çok sayıda kist ve kalsifikasyon oluşabilir. Diffüz parankimal pulmoner amiloidozun ayırıcı tanısında pnömoni, pnömokonyoz, interstisyel akciğer hastalığı ve lenfanjitik karsinomatoz yer alır (84,89).

Multipl miyelomda kullanılan bortezomib ilişkili pnömonitis nadir de olsa karşılaşılabilecek bir komplikasyondur (90).

Trombositopeni

Trombositopeni birçok hastalığın seyri sırasında gelişebilen bir durumdur. İdiyopatik trombositopenik purpura, trombosit antijenlerini bağlayan otoantikörlerden kaynaklı düşük trombosit sayısı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. ITP'de trombosit eksikliği sebebiyle bilateral diffüz akciğer infiltrasyonları ile seyreden alveolar hemoraji sendromu nadir de olsa görülebilmektedir (91). Trombositopeninin en sık sebebi antikoagülan, antiagregan, antibiyotik, kemoterapötik ve antiinflamatuvarları da kapsayan ilaçlardır. Heparin ile indüklenen trombositopeni ve sebep olduğu hemoptizi ve alveoler hemoraji nadir de olsa görülebilir.

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu ve Akciğer

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu (KHT), malign ve nonmalign hematolojik hastalar için başarılı bir tedavi seçeneğidir. KHT'den sonra hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan pulmoner komplikasyonlar yaygındır ve yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Altta yatan hastalık ve tedavinin neden olduğu immünolojik defektlerin türü ve süresi, graft-versus-host hastalığının (GVHH) gelişimi başta olmak üzere pulmoner komplikasyonlara birçok faktörün katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı pulmoner komplikasyonlar genellikle nakil sonrası ilk üç-altı ay içinde gelişir. Erişkinlerde KHT sonrası pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı %40-60

iken, ölüm oranı %30 olarak bildirilmiştir. Hastanın KHT sonrası zaman dilimini (engrafman öncesi, engrafman sonrası, erken ve geç), KHT tipini (allojenik vs. otolog), radyografik bulgularını ve klinik seyrini bilmek birçok pulmoner komplikasyon arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir (92). KHT sonrası komplikasyonlar geleneksel olarak işleminden sonraki farklı aşamalarla tanımlanan üç döneme ayrılmıştır, çünkü belirli dönemlerde belirli komplikasyonların ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

İnfüze edilen hematopoetik kök hücreler kemik iliğine giden yolu bulur ve burada engrafman adı verilen normal kan hücresi üretimini yeniden kurarlar. KHT ile kemik iliği engrafmanı ve/veya hematopoezin restorasyonu arasındaki süreyi kapsayan engrafman öncesi aşamada, bağışıklık sistemi ciddi şekilde tehlikeye girer; hastalar pansitopenik ve ileri derecede nötropeniktir (93). Engrafman öncesi dönem (Faz 1) KHT'den sonraki bir-dört haftalık dönemi tanımlar. Faz 2 engrafman sonrası ilk 100 gün olup erken dönem (KHT sonrası 30-100 gün arası), faz 3 ise 100 günden sonraki geç dönemi tanımlar.

Preengrafman dönem nötropenik dönemdir ve enfeksiyöz komplikasyonlar sıktır. En sık görülen etkenler bakterilerdir. *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. sayılabilir. Nötropeni süresi uzarsa sistemik candida enfeksiyonları, nakil öncesi myeloablative tedavi almış olan AML ve relaps ALL olgularında ise *Aspergillus* spp. fırsatçı enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkarlar.

Postengrafman fazda bakteriyel enfeksiyonların yerini ilk sırada invaziv aspergillozis, CMV, VZV ve *Pneumocystis jirovecii* gibi viral ve fungal etkenler alır. Olası etkenleri saptamak her zaman kolay olmayabilir. Toraks BT bulguları, balgam kültürü, bronkoalveoler lavaj ve nadiren akciğer biyopsisi tanıda yardımcı olabilir. Etrafı buzlu cam ile çevrili pulmoner nodüller daha çok *Aspergillus* enfeksiyonunda görülse de *Fusarium* spp., *Mucormycosis*, *Candida* ve *Cedrosporium* spp. gibi fırsatçı başka enfeksiyonlarda da görülebilir.

Geç postengrafman dönemde enfeksiyöz komplikasyonlar daha azdır. Enfeksiyon daha çok GVH gelişen ve bu duruma sekonder tedavi alan kişilerde gelişir. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'ye bağlı akciğer enfeksiyonu, engrafman öncesi aşamaya göre daha az sıklıkta olmasına rağmen, KHT sonrası ilk yılda ortaya çıkmaya devam eder. Bu dönemde *Legionella*, *Naocardia* ve *Actinomyces* dahil çok sayıda başka bakteri

enfeksiyona neden olabilir. Yine CMV enfeksiyonları gelişebilir. Daha çok yamalı buzlu cam infiltrasyonları ve konsolidasyonlarla seyreder.

Erken başlangıçlı nonenfeksiyöz komplikasyonlar arasında akciğer ödemi, transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı ve çeşitli ciddi akut akciğer hasarı sendromlarını içeren idiyopatik pnömoni sendromu (IPS), diffüz alveoler hemoraji, pulmoner sitolitik trombuslar görülebilir.

İlaça bağlı pnömoni, kriptojenik organize pnömoni ve akut fibrinöz organize pnömoni, KHT sonrası hem erken hem de geç dönemde görülebilen durumlardır (94).

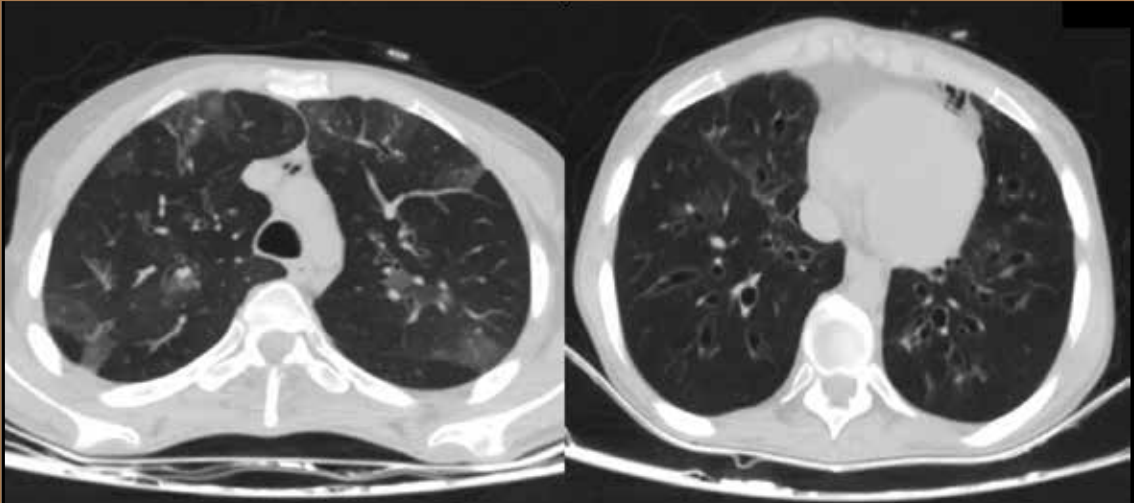
Geç başlangıçlı nonenfeksiyöz akciğer komplikasyonları önemli ölçüde daha kötü prognoz, daha fazla sağlık hizmeti kullanımı ve artan mali yük ile ilişkilidir (95). BOS, KHT'yi takiben donör immün sisteminin küçük hava yollarına saldırması sonucu parsiyel ya da total obstrüktif hava yolu hastalığı ve hava hapsi ile seyreden prognozu kötü olan ve akciğerin kronik GVHH olarak da tanımlanan geç başlangıçlı nonenfeksiyöz komplikasyondur. Bronchiolitis obliterans, bronş epiteli tarafından eksprese edilen antijenlere karşı oluşan immün yanıtta kaynaklanır, inflamasyona ve epitelyal bozulmaya neden olur ve bunu küçük terminal hava yollarının ilerleyici intralüminal fibrozisi takip eder (96). Tipik olarak KHT'den sonraki iki yıl içinde ortaya çıkar ve beş yıllık hayatta suvey %15'in altındadır (97).

BOS'un gelişimi ile ilişkili semptomlar (öksürük ve dispne) spesifik değildir ve semptomlar ortaya çıkmadan önce ciddi hava akımı obstrüksiyonu meydana gelebilir. Bu nedenle hastalığı erken tanımak ve erken immünsüpresif tedaviye başlamak için mümkünse diffüzyon testleri/volüm ölçümlerini de içeren solunum fonksiyon testleri ile yakın takip edilmelidir (98). Radyolojik olarak hava hapsi alanları, bronşiolit (tomurcuklanmış ağaç görünümü ve bronşektazi izlenebilir (Resim 5) (99).

BOS'un yönetiminde yüksek doz steroid ve immünsüpresif tedaviler (rituksimab, imatinib, bortezomib, siklosporin), azitromisin, montelukast, flutikazon ve bu ilaçların kombine farmaları kullanılsa da son dönem hastalar için tek başarılı tedavi seçeneği akciğer transplantasyonudur (97,100,101).

KHT'nin geç nonenfeksiyöz komplikasyonları arasında BOS'un yanısıra üç yıllık kümülatif insidansı yaklaşık %5'lerde olan diffüz İAH görülmektedir. İAH'ları ağırlıklı olarak organize pnömoni (OP) ve nonspesifik interstisyel pnömoninin (NSIP) yanı sıra yaygın alveolar hasar, pulmoner alveoler proteinozis (PAP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), eozinofilik pnömoni ve plöroparankimal fibroelastoz (PPFE) gibi çeşitli histolojik şekillerde görülebilir. Çarpıcı olan bulgu, neredeyse tüm vakalarda, interstisyel patolojiye obliteratif bronşiolitin histolojik lezyonlarıyla eşlik etmesidir (100-102).

Resim 5. Miyedisplastik sendrom tanısıyla allogenetik kök hücre nakli yapılan ve nakil sonrası altıncı ayda nefes darlığı, vücutta döküntü ile başvuran hastanın toraks BT parankimal kesitlerinde BOS ile uyumlu buzlu cam alanları, ters halo görünümü ve bilateral bronşektazi görülmektedir. Hastanın cilt lezyonlarından alınan biyopsi sonucu GVHH ile uyumlu gelmiştir.



KAYNAKLAR

- Poletti V, Costabel U, Semenzato G. Pulmonary complications in patients with hematological disorders: pathobiological bases and practical approach. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Oct;26(5):439-44.
- Camus P, Costabel U. Drug-induced respiratory disease in patients with hematological diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Oct;26(5):458-81.
- Katsumata Y, Terada J, Abe M, et al. An Analysis of the Clinical Benefit of 37 Bronchoalveolar Lavage Procedures in Patients with Hematologic Disease and Pulmonary Complications. *Intern Med*. 2019 Apr 15;58(8):1073-80.
- Leiva O, Hobbs G, Ravid K, Libby P. Cardiovascular Disease in Myeloproliferative Neoplasms: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2022;4:166-82.
- Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):12.
- Garcia JR, Compte A, Bassa P, et al. A polycythemia vera case demonstrated on 18F-Choline PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2021;40(1):50-51.
- Huang P, Li Y. Polycythemia vera presenting with pulmonary embolism and splenic infarction: a case report. *J Int Med Res* 2022 Jan;50(1):1-6.
- Khan Z, Besis G. A Case Report of Large Bilateral Pulmonary Embolism in a Patient With Janus Kinase 2 (JAK2) Positive Mutation. *Cureus*. 2022 May 30;14(5):e25482.
- De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica*. 2008;93(3):372-80.
- Lakhwani S, Pardina-Echevarría M, Arcas-Vega R, et al. Relevance of early diagnosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia: A single center's experience. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(3):169-73.
- Krečak I, Grohovac D, Vučenović Bašić N, et al. Clinical presentation, treatment patterns, and outcomes of pulmonary embolism in patients with chronic myeloproliferative neoplasms. *Thromb Res*. 2023 Nov;231:141-43.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1599-613.
- Ianotto JC, Couturier MA, Galinat H, et al. Administration of direct oral anticoagulants in patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2017;106(4):517-21.
- Serrao A, Breccia M, Napolitano M, et al. A multicenter real-life study on anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants in patients with Phnegative myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):329-32.
- Barbui T, De Stefano V, Carobbio A, et al. Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. *Leukemia*. 2021;35(10):2989-93.
- Hamulyák EN, Daams JG, Leebeek FWG, et al. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv*. 2021;5(1):113-21.
- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-731.
- Leiva O, Garcia BD, Hobbs G. Pulmonary Hypertension in Myeloproliferative Neoplasms: New Insights and Unexplored Horizons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(5):518-21.
- Ferrari A, Scandura J, Masciulli A, et al. Prevalence and risk factors for Pulmonary Hypertension associated with chronic Myeloproliferative Neoplasms. *Eur J Haematol* 2021; 106: 250-9.
- Stempel JM, Gopalakrishnan A, Krishnamoorthy P, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Hospitalized Patients With Polycythemia Vera (from the National Inpatient Database). *Am J Cardiol*. 2021;143:154-57.
- Leiva O, Ren S, Neuberg D, et al. Pulmonary hypertension is associated with poor cardiovascular and hematologic outcomes in patients with myeloproliferative neoplasms and cardiovascular disease. *Int J Hematol*. 2023;117(1):90-9.
- Genty T, Wirth C, Humbert M, et al. Pulmonary Endarterectomy in Patients With Myeloproliferative Neoplasms. *Chest*. 2022;161(2):552-56.
- Singh I, Mikita G, Green D, et al. Pulmonary extra-medullary hematopoiesis and pulmonary hypertension from underlying polycythemia vera: a case series. *Pulm Circ* 2017; 7:261-67.
- Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM: Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:263-92.
- Willen SM, DeBaun MR. The Epidemiology and Management of Lung Diseases in Sickle Cell Disease: Lessons Learned from Acute and Chronic Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65(3):481-93.
- Klings ES, Steinberg MH. Acute chest syndrome of sickle cell disease: genetics, risk factors, prognosis, and management. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(2):117-25.
- Angel A, Wandalsen GF, Solé D, et al. Asthma, allergic sensitization and lung function in sickle cell disease. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(5):450-57.
- Sachdev V, Rosing DR, Thein SL. Cardiovascular complications of sickle cell disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021 Apr;31(3):187-93.
- Machado RF, Martyr S, Kato GJ, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol*. 2005;130(3):445-53.
- Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, et al. Hospitalization for pain in patients with sickle cell disease treated with sildenafil for elevated TRV and low exercise capacity. *Blood*. 2011;118(4):855-64.
- Barst RJ, Mubarak KK, Machado RF, et al. Exercise capacity and haemodynamics in patients with sickle cell disease with pulmonary hypertension treated with bosentan: results of the ASSET studies. *Br J Haematol* 2010;149:426-35.
- Weir NA, Saiyed R, Alam S, et al. Prostacyclin-analog therapy in sickle cell pulmonary hypertension. *Haematologica* 2017;102:163-65.
- DesJardin JT, Zier LS. Successful use of pulmonary vasodilators in acute chest syndrome complicated by persistent right ventricular failure. *Case Rep Cardiol* 2019:4681392.
- Karyofyllis P, Tsiapras D, Demerouti E, et al. Sickle cell disease related chronic thromboembolic pulmonary hypertension: challenging clinical scenario. *J Thromb Thrombolysis* 2022; 53: 467-70.
- Savale L, Habibi A, Lionnet F, et al. Clinical phenotypes and outcomes of precapillary pulmonary hypertension of sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2019;54(6):1900585.

36. Chan KC, Au CT, Leung AWK, et al. Pulmonary function in patients with transfusion-dependent thalassemia and its associations with iron overload. *Sci Rep.* 2023;13(1):3674.
37. Al Lawati R, Rawahi BA, Jose S, Mubaihsi SA. Assessment of lung function by spirometry in transfusion-dependent thalassemia patients in a tertiary care center in Sultanate of Oman. *Transfus Apher Sci.* 2023;62(3):103619.
38. Monga V, Silverman M. Pulmonary extramedullary hematopoiesis involving the pulmonary artery. *Hematol Rep.* 2015;7(1):5714
39. Bas A, Valiyev E, Kankoc A, et al. Pulmonary Extramedullary Hematopoiesis Presented as Massive Hemoptysis, A Rare Entity: A Case Report. *GMJ* 2023; 34:212-13.
40. Özdemir L, Özdemir B, Durkaya S, et al. Nadir bir posterior mediastinal kitle nedeni: Ekstramedüller Hematopoez (iki olgu). *Respir Case Rep* 2014;3(3):156-58.
41. Rudrajit P, Biplab KG. Lung masses in a thalassemia patient: A diagnostic dilemma. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2018; 13(4): 395-97.
42. Bilici M, Karaman S. Talasemide komplikasyonlar. Antmen AB, editör. *Talasemi. 1. Baskı.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2020. p.35-41.
43. Pinto VM, Musallam KM, Derchi G, et al. Mortality in β -thalassemia patients with confirmed pulmonary arterial hypertension on right heart catheterization. *Blood.* 2022;139(13):2080-83.
44. Wood JC. Pulmonary hypertension in thalassemia: a call to action. *Blood.* 2022;139(13):1937-38.
45. Nucci M, Nouér SA, Anaissie E. Distinguishing the Causes of Pulmonary Infiltrates in Patients With Acute Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15:98-103.
46. Gosangi B, Hatabu H, Hammer MM. Imaging Features of Pulmonary Leukemic Infiltration With Comparison of Lymphoid and Myeloid Leukemias. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2021; 50(2):164-67.
47. Yamamoto K, Mawatari M, Fujiya Y, et al. Survival case of rhinocerebral and pulmonary mucormycosis due to *Cunninghamella bertholletiae* during chemotherapy for acute myeloid leukemia: a case report. *Infection.* 2021 Feb;49(1):165-70.
48. Harada N, Nakane T, Okamura H, et al. Pulmonary infiltration of acute monoblastic leukemia diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Rinsho Ketsueki.* 2020;61(1):27-32.
49. Nanjappa S, Jeong DK, Muddaraju M, Jeong K, Hill ED, Greene JN. Diffuse Alveolar Hemorrhage in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Control* 2016; 23(3):272-77.
50. Choi MH, Jung JI, Chung WD, et al. Acute pulmonary complications in patients with hematologic malignancies. *Radiographics.* 2014;34(6):1755-68.
51. Machherndl-Spandl S, Vockenhuber T, Binder M, et al. Efficacy and safety of voriconazole as invasive fungal infection prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2022;63(10):2330-35.
52. Souza L, Nouér SA, Morales H, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses.* 2021;64(3):252-56.
53. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71(6):1367-76.
54. Puerta-Alcalde P, Monzó-Gallo P, Aguilar-Guisado M, et al. Breakthrough invasive fungal infection among patients with haematologic malignancies: A national, prospective, and multicentre study. *J Infect.* 2023;87(1):46-53.
55. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41:80-98.
56. Veringa A, Brüggemann RJ, Span LFR, et al. Therapeutic drug monitoring-guided treatment versus standard dosing of voriconazole for invasive aspergillosis in haematological patients: a multicentre, prospective, cluster randomised, crossover clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61(2):106711.
57. Chronic myelomonocytic leukemia-associated pulmonary alveolar proteinosis: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2021;9(5):1156-67.
58. Hu M, Gu W, Chen S, et al. Clinical Analysis of 50 Cases of Primary Pulmonary Lymphoma: A Retrospective Study and Literature Review. *Technol Cancer Res Treat.* 2022;21:15330338221075529.
59. Gao X, Yan P. Primary pulmonary lymphoma presenting as nodules and masses: a case report and literature review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021 Jan 22;91(1). doi: 10.4081/monaldi.2021.1259
60. Cozzi D, Dini C, Mungai F, et al. Primary pulmonary lymphoma: imaging findings in 30 cases. *Radiol Med.* 2019 Dec;124(12):1262-69.
61. Bianchi R, Dubini A, Asioli S, et al. Transbronchial cryobiopsy: an effective tool in the diagnosis of lymphoproliferative disorders of the lung. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00260-2019.
62. Bertoglio P, Lomangino I, Querzoli G, et al. Primary Hodgkin lymphoma of the lung arising with hemoptysis and pulmonary consolidation: a case report. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;91(4). doi: 10.4081/monaldi.2021.1781.
63. Tannriverdi E, Acat M, Ozgul G, et al. Primary pulmonary lymphoma: four different and unusual radiologic and clinical manifestations. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(5):1231-33.
64. Uchimura K, Imabayashi T, Matsumoto Y, Tsuchida T. Intravascular Lymphoma Diagnosed by "Hot Lung" Sign. *Intern Med.* 2022;61(5):761-62.
65. Poletti V, Gurioli C, Piciucchi S, et al. Intravascular large B cell lymphoma presenting in the lung: the diagnostic value of transbronchial cryobiopsy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;31(4):354-8. PMID: 25591148).
66. Saccone N, Bass J, Ramirez ML. Bleomycin-Induced Lung Injury After Intravenous Iron Administration. *Cureus.* 2022;14(7):e27531.
67. Jennane S, Ababou M, El Haddad M, et al. Bleomycin-Induced Lung Toxicity in Hodgkin's Lymphoma: Risk Factors in the Positron Emission Tomography Era. *Cureus.* 2022;14(4):e23993.
68. Taparra K, Liu H, Polley MY, et al. Bleomycin use in the treatment of Hodgkin lymphoma (HL): toxicity and outcomes in the modern era. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(2):298-308.
69. Udupa CBK, Koteswar P, Udupa KS. Bleomycin in Hodgkin's Lymphoma - A Boon or a Bane? - A Retrospective Study of Bleomycin Pulmonary Toxicity in Hodgkin's Lymphoma. *Indian J Palliat Care.* 2019;25(4):523-26.

70. Madabhavi I, Modi G, Patel A, et al. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. *J Cancer Res Ther* 2017;13(3):466-70.
71. Patil N, Paulose RM, Udupa KS, et al. Pulmonary Toxicity of Bleomycin - A Case Series from a Tertiary Care Center in Southern India. *J Clin Diagn Res* 2016;10(4): 1-3.
72. Ge V, Banakh I, Tiruwoipati R, Haji K. Bleomycin-induced pulmonary toxicity and treatment with infliximab: A case report. *Clin Case Rep* 2018;6(10):2011-14.
73. Vaidya PJ, Sandeepa HS, Singh T, et al. Combined prednisolone and pirfenidone in bleomycin-induced lung disease. *J Cancer Res Ther* 2016; 12(3):1198-202.
74. Bendstrup E, Hyldgaard C, Agerbæk M, et al. No effect of pirfenidone treatment in fulminant bleomycin-induced pneumonitis. *Respir Med Case Rep* 2014;12:47-9.
75. Yousefi-Manesh H, Noori T, Asgardoon MH, et al. Protective effect of dapsons against bleomycin-induced lung fibrosis in rat. *Exp Mol Pathol*. 2022;124:104737.
76. Zakaria DM, Zahran NM, Arafa SAA, et al. Histological and Physiological Studies of the Effect of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells on Bleomycin Induced Lung Fibrosis in Adult Albino Rats. *Tissue Eng Regen Med* 2021; 18: 127-41.
77. El-Horany HE, Atef MM, Abdel Ghafar MT, et al. Empagliflozin Ameliorates Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats by Modulating Sesn2/AMPK/Nrf2 Signaling and Targeting Ferroptosis and Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2023; 24: 9481.
78. Jia L, Sun P, Gao H, et al. Mangiferin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through inhibiting TLR4/p65 and TGF- β 1/Smad2/3 pathway. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(6):1017-28.
79. Kseibati MO, Shehatou GSG, Sharawy MH, et al. Nicorandil ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through modulating eNOS, iNOS, TXNIP and HIF-1 α levels. *Life Sci*. 2020;246:117423.
80. Alnimer Y, Ali MKM. Predictors of Secondary Lung Cancer Among Hodgkin Lymphoma Survivors: A Nationwide Analysis. *Clin Lung Cancer*. 2022;23(8):510-18.
81. Sud A, Thomsen H, Sundquist K, et al. Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. *J Clin Oncol* 2017;35:1584-90.
82. Lok R, Golovyan D, Smith J. Multiple myeloma causing interstitial pulmonary infiltrates and soft-tissue plasmacytoma. *Respir Med Case Rep*. 2018;24:155-57.
83. Oymak FS, Karaman A, Soyuer I, et al. Pulmonary and chest wall involvement in multiple myeloma. *Tuberk Toraks*. 2003;51(1):27-32.
84. Liu Y, Jin Z, Zhang H, et al. Diffuse parenchymal pulmonary amyloidosis associated with multiple myeloma: a case report and systematic review of the literature. *BMC Cancer*. 2018;18(1):802.
85. Nițu M, Crișan E, Olteanu M, et al. Lung Involvement in Multiple Myeloma - Case Study. *Curr Health Sci J*. 2014;40(4):274-6.
86. Nie S, Peng DC, Gong HH, et al. Primary pulmonary plasmacytoma: a case report introduction. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):205.
87. Okobi TJ, Gupta S, Ahmad H, et al. Apical lung mass-A rare presentation of multiple myeloma. *Radiol Case Rep*. 2022;17(9):2951-55.
88. Saidi I, El Idrissi Tourane LO, et al. A case of Multiple Myeloma with lung plasmacytoma. *Respir Med Case Rep*. 2022; 39: 101713.
89. Kronen R, Ziehr DR, Kane AED, et al. Pulmonary amyloidosis as the presenting finding in a patient with multiple myeloma. *Respir Med Case Rep*. 2022;37:101626.
90. Kars TU, Yaşkıran O, Çeneli Ö. Pneumonitis associated with bortezomib in a patient with multiple myeloma. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(4):1021-24.
91. Hashmi HR, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. A Case Report of an Elderly Woman With Thrombocytopenia and Bilateral Lung Infiltrates: A Rare Association Between Diffuse Alveolar Hemorrhage and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(50):e2235.
92. Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1913-22.
93. Shroff GS, Marom EM, Wu CC, et al. Imaging of Pneumonias and Other Thoracic Complications After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2019 Jul-Aug;48(4):393-401.
94. Ahya VN. Noninfectious Acute Lung Injury Syndromes Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):595-606.
95. Kishida Y, Shingai N, Hara K, et al. Impact of lung function impairment after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep*. 2022;12(1):14155.
96. Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 710-16.
97. Halpern SE, Kesseli SJ, Hartwig MG. Commentary: The jury is out-expanding eligibility for lung transplantation after hematopoietic stem cell transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;163(4):1561-62.
98. Sheshadri A, Sacks NC, Healey BE, et al. Lung Function Monitoring After Lung Transplantation and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Ther*. 2022;44(5):755-65.
99. Bos S, Beeckmans H, Vanstapel A, et al. Pulmonary graft-versus-host disease and chronic lung allograft dysfunction: two sides of the same coin? *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):796-810.
100. Bergeron A, Cheng GS. Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Other Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):607-21.
101. Ozgur GK, Aydin SK, Mammadov R, et al. A Case Report of Lung Transplantation After Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Literature Review. *Transplant Proc*. 2023;55(5):1297-1301.
102. Archer G, Berger I, Bondeelle L, et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: New pattern of lung chronic graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(1):87-93.