

## 2. Hematopoetik Kök Hücre Nakli, Solid Organ Nakli ve Akciğer

Uzm. Dr. Özlem IŞIK<sup>1</sup>, Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR KUMBASAR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Malazgirt Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Muş

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

*Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) farklı kök hücre kaynaklarının bulunması, hazırlık rejimlerinin yoğunluk ve toksisitesinin azalması ve nakil deneyiminin artması ile daha fazla sayıda hastaya uygulanabilir hale gelmiştir. HKHN sonrası erken ve geç dönemde karşılaşılan enfeksiyonlar ve başta bronşiyolitisi obliterans olmak üzere enfeksiyon dışı akciğer sorunları hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.*

*Solid organ nakli de cerrahi tekniklerin gelişmesi, perioperatif dönemde takip ve tedavideki gelişmelerle birlikte son dönem organ yetmezliği olan hastalarda sıklıkla uygulanmaktadır. Solid organ nakli sonrası enfeksiyonlar ve perioperatif pulmoner komplikasyonlar hastaların sağkalımını ve hastanede kalış süresini etkileyen önemli bir problemdir.*

*Hem HKHN hem de solid organ nakli sonrası akciğer sorunları klinisyenleri risk faktörlerinin öngörülmesi, tanı ve tedavi yaklaşımı açısından hala zorlamaktadır. Bu yazıda HKHN ve solid organ nakli sonrası akciğer komplikasyonlarından mevcut zorluklar da dikkate alınarak sırasıyla söz edilecektir.*

### HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ VE AKCİĞER

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) kemik iliği, periferik kan ve kordon kanından elde edilen kök hücrelerin santral venöz yolla alıcıya verilmesi ve bu yolla kemik iliğinin yeniden yapılanmasını sağlamaya yönelik bir tedavidir. HKHN başta birçok malign ve benign hematolojik hastalıklar olmak üzere immün yetmezlikler, metabolizma hastalıkları ve bazı bağ doku hastalıklarının tedavisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır (1). Kök hücre kaynağı kişinin kendisi ise "otolog", özdeş ikizi ise "singeneik", özdeş olmayan yakını veya akraba dışı ise "allogeneik" nakil olarak isimlendirilmektedir (2).

HKHN farklı kök hücre kaynaklarının bulunması, akraba dışı vericiden nakil yapılabilmesi ve hazırlık rejimlerinin toksisite ve yoğunluğunun azaltılmasıyla daha fazla sayıda hastaya uygulanabilir hale gelmiş, pek çok

hastalık için umut olmuştur. Bununla birlikte akciğerle ilişkili komplikasyonlar hastaların %40-60'ında ortaya çıkmakta; önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkma zamanına göre ilk 100 günde ortaya çıkıyorsa erken, daha sonrasında ortaya çıkıyorsa geç komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1) (3,4).

Hem otolog hem de allogeneik HKHN'de önemli aşamalardan biri nakil öncesinde uygulanan hazırlık rejimidir. Kök hücre infüzyonu öncesinde yüksek doz kemoterapi ve/veya total vücut ışınlanması (TVI) yapılarak doğrudan tümör hücrelerini yok etmek; konak bağışıklık sistemini baskılayarak greft reddini önlemek; donör kök hücrelerinin kemik iliğine yerleşmesini ve engraftmanını sağlamak amacıyla uygulanır (5). Akciğer komplikasyonlarının önemli bir kısmı hazırlık rejimiyle ilişkilidir. Allogeneik nakilde ayrıca

**Tablo 1. Hematopoetik kök hücre naklinin erken ve geç dönem pulmoner komplikasyonları (3).**

<b>Erken dönem pulmoner komplikasyonlar</b>	
<b>Enfeksiyöz</b> Bakteriyel pnömoni Viral pnömoni Fungal pnömoni	<b>Enfeksiyon dışı</b> Pulmoner ödem İdiyopatik pnömoni sendromu Periangraftman respiratuar distres sendromu Diffüz alveolar hemoraji Kriptojenik organize pnömoni İlaç toksisitesi Pulmoner ödem Akut respiratuar distres sendromu Transfüzyon ilişkili akciğer hasarı
<b>Geç dönem pulmoner komplikasyonlar</b>	
<b>Enfeksiyöz</b> Bakteriyel pnömoni Viral pnömoni Fungal pnömoni	<b>Enfeksiyon dışı</b> Bronşiyolitis obliterans İnterstisyel akciğer hastalığı Diffüz alveolar hasar Organize pnömoni Nonspesifik interstisyel pnömoni Akut fibrinöz organize pnömoni Lenfositik interstisyel pnömoni Eozinofilik pnömoni Plöroparankimal fibroelastozis İlaç toksisitesi Toraks hava kaçak sendromu Pnömotoraks Cilt altı amfizem Pnömomediastinum Plevral efüzyon Pulmoner vasküler hastalıklar Venöz tromboemboli Pulmoner veno-okluziv hastalık Pulmoner hipertansiyon Trombotik mikroanjyopati

graft versus host hastalığı ilişkili komplikasyonlar da görülebilmektedir. HKHN sonrası donör kökenli immün sistem hücrelerinin yapılanması zaman almaktadır, bu süre nakil sonrası bir yıla kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle akciğer enfeksiyonları hem otolog hem de allogeneik nakil sonrası önemlidir.

### **Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Enfeksiyöz Akciğer Komplikasyonları**

HKHN sonrası dönem bağışıklık baskılanması durumuna göre üç evreye ayrılır. Enfeksiyon riski ve patojen mikroorganizmalar bu dönemlere göre farklılık göstermektedir. Preengraftman döneminde (0-30 gün) nötrojeni, hazırlık rejimi ve mukoza hasarı enfeksiyon riskini arttıran temel faktörlerdir. Bu dönemde febril nötrojeniyle benzer olarak bakteriler önemli enfeksiyon etkenidir. Erken postengraftman döneminde (30-100 gün) hücresel bağışıklık baskılanması ön plandadır, allogeneik nakil yapılan hastalarda akut greft versus host hastalığı (GVHH) ve buna yönelik tedaviler enfeksiyon riskini arttırmaktadır.

Bu dönemde fungal (*Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii*, *Candida*, endemik mantarlar), viral (Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), toplam kökenli solunum sistemi virüsleri) enfeksiyonlar görülmektedir. Geç postengraftman döneminde ise hücresel ve humoral immünitinin yeniden yapılanması devam etmektedir. Eşlik eden GVHH'nin immün sistem yapılanmasını engellemesinin yanında GVHH tedavisinde kullanılan immünsüpresifler de enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Erken postengraftman döneminde görülen patojenlerin yanı sıra Varicella-zoster virüsü (VZV) ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları da görülmektedir (6-8).

Otolog HKHN sonrası akciğer komplikasyonları allogeneik nakle kıyasla daha nadirdir. Bu komplikasyonların büyük çoğunluğu erken dönemde görülen enfeksiyonlardır ve önemli bir mortalite nedenidir (9).

İleri yaş, altta yatan akciğer hastalığı, alıcı ve donörün CMV durumu, hazırlık rejiminin yoğunluğu, hazırlıkta total vücut ışınlanması yapılması, nakil sonrasında nö-

ropeni süresi ve derinliği, GVHH varlığı, mukozit gelişmesi ve nazokomiyal faktörler HKHN sonrası akciğer enfeksiyonu riskini arttıran etkenlerdir (6,10).

**Bakteriyel enfeksiyonlar:** HKHN sonrası bakteriyel pnömoni her dönemde görülebilir, ancak özellikle preengraftman döneminde daha sıktır. Postengraftman döneminde kronik GVHH gelişmeyen olgularda bakteriyel pnömoniler daha nadir görülür. Myeloablative tedaviler, GVHH varlığı, nötropenin derin ve uzun süreli olması bakteriyel enfeksiyon gelişme riskini arttırmaktadır. Preengraftman fazında enfeksiyon etkeni genellikle *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi gram-negatif bakterilerdir, ancak gram-negatif etkenlere karşı profilaktik antibiyotik kullanımı ve kateter kullanımının yaygınlaşması gram-pozitif etkenlerin de önemini arttırmıştır. Geç dönemlerde *S. pneumoniae*, *H. influenzae* önemlidir (6).

Uzayan hücrel ve humoral immün sistem baskılanması ile geç dönemde HKHN alıcılarında *Nocardia* ve *Listeria* türleri de enfeksiyon etkeni olabilmektedir. HKHN sonrası uygulanan trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMZ) profilaksisinin *P. jirovecii*'nin yanı sıra *Nocardia* için de koruyucu olacağı düşünülse de özellikle GVHH profilaksisi için yoğun immünsüpresif verilen olgularda profilaksi altında da akciğer nokardiyozu gelişebilmektedir (11).

HKHN sonrasında bakteriyel pnömoni gelişen olgularda genellikle ateş, radyolojik bulgu mevcuttur, ancak immünsüpresyon nedeniyle klinik ve radyolojik bulgular başlangıçta müphem olabilir (2,9). Akciğer grafisinde genellikle fokal infiltrat görülür; *Pseudomonas*, *Legionella* gibi etkenlerde multifokal infiltratlar görülebilir. Bilgisayarlı tomografide (BT) konsolidasyon veya buzlu cam sahaları, sentrilobüler opasiteler görülür, derin nötropenide yetersiz inflamatuvar yanıt nedeniyle radyolojik bulgular daha silik izlenebilir (12). Klinik ve radyolojik değerlendirmenin yanı sıra kan ve balgam kültürleri alınmalıdır. Tanı belirsizse; ampirik tedaviye yanıt alınmazsa bronkoalveoler lavaj tanıya yardımcı olabilir (9). HKHN sonrasında nötropenik dönemde bakteriyel pnömoni düşünüldüğünde antipseudomonal etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Metisiline dirençli *S. aureus* enfeksiyonundan şüphelenilirse gram-pozitif etkinliği olan linezolid ya da vankomisin eklenmelidir (10).

Bakteriyel pnömonilere karşı koruyucu yaklaşımlar arasında nakilden 12-24 ay sonra immünsüpresif tedavinin kesilmesini takiben pnömokok aşılması, gereğinde intravenöz immünglobulin uygulanması sayılabilir (2,7,10,13).

Altta yatan primer maligniteye, nakil hazırlığında ve sonrasında verilen immünsüpresif tedavilere bağlı olarak mikobakteri enfeksiyonları için de risk artmaktadır. Tüberküloz için akraba dışı nakil, hazırlık rejiminde TVI, kronik GVHH ve endemik bölgede yaşamak diğer risk faktörlerindedir. Solid organ transplantasyonlarının aksine HKHN yapılan hastalarda tüberküloz donörden geçişle değil primer enfeksiyon veya reaktivasyona bağlı ortaya çıkar ve standart tedavi rejimleriyle olumlu sonuç alınır (Resim 1) (3,14). Tüberküloz dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonlarında en sık etken *Mycobacterium avium* kompleksidir. İnsidans %0,4-4,9 arasında değişmektedir (15). GVHH ve CMV pnömonisi TDM enfeksiyonu riskini arttırmaktadır (16).

**Viral enfeksiyonlar:** Solunum sistemi viral enfeksiyonlarına tipik olarak respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza, parainfluenza, rhinovirüs, adenovirüs ve insan metapnömovirüs neden olmakla birlikte allogeneik HKHN yapılan hastalarda CMV, insan herpes virüsleri (HSV-1, HSV-2) ve VZV gibi solunum yolu ile daha az ilişkili virüsler de etken olabilir. Solunum sistemi viral enfeksiyonlarının insidansı %4-40 arasında değişmekte ve mortalite oranı %30'a kadar çıkmaktadır (17,18).

Antiviral profilaksi uygulanmadığında CMV pnömonisi hem allogeneik hem de otolog nakilden

**Resim 1. Kronik GVHH nedeniyle uzun süre steroid kullanımı olan HKHN sonrası öksürük ve ateşle başvuran hastanın akciğer grafisinde multifokal infiltratlar izlendi. Balgam kültüründe *M. tuberculosis complex* üredi. Tüberküloz tedavisi ile başarılı sonuç alındı. Tüberküloz geçirdikten iki yıl sonra GVHH ilişkili bronşiyolit is obliterans sendromu nedeniyle kaybedildi.**





sonra görülebilmektedir. CMV büyük oranda latent virüsün reaktivasyonu ile gelişmektedir. İleri yaş, CMV seropozitifliği, akut GVHH, allogeneik kök hücre nakli CMV enfeksiyonu için risk faktörleridir (19,20). Erken dönemde profilaktik antiviral tedavi uygulanması ile CMV sıklığı azalmıştır ve CMV'nin görülme zamanı nakil sonrası daha geç dönemlere kaymıştır (10,13,21).

CMV pnömonisinde ateş, öksürük, dispne, miyalji gibi spesifik olmayan semptomlar olur; hipoksemi bulunur, akut solunum yetmezliği gelişebilir. Toraks BT'de, sentrilobüler nodüller, bilateral yamasal buzlu cam, retiküler gölgeler saptanabilir (2,13,20). Histopatolojik incelemede inflamasyonun olduğu alanlarda viral inklüzyon cisimcikleri görülür. Bronkoskopik biyopsi inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi için yetersizdir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinin hızlı kültür duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür; BAL'daki hücrelerde inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesinin ise özgüllüğü yüksek duyarlılığı düşüktür. Kan ve BAL'da polimeraz zincir reaksiyonu ile CMV DNA yüküne bakılabilir. BAL'da CMV DNA saptanması CMV pnömonisini destekler, ancak yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. CMV DNA testi antiviral tedavi yanıtının takibinde de kullanılabilir (10).

CMV pnömonisi tedavisinde intravenöz gansiklovir ya da oral valgansiklovir tek başına ya da CMV immünglobuliniyle birlikte tercih edilebilir. Profilaktik tedavide ise oral valgansiklovir tercih edilebilir (20).

Bağışıklık sorunu olmayan çocuk ve erişkinlerde hafif hastalık tablolarına neden olan solunum sistemi virüsleri HKHN alıcılarında hızlı ilerleyen alt solunum yolu enfeksiyonlarına yol açabilir. Uzun süreli lenfopeni, steroid kullanımı bu konuda risk oluşturur. Klinik tablo alt solunum yolu enfeksiyonuna ilerlediğinde dispne ve hipoksemi gelişir; ateş olmayabilir. Bu etkenlerin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonları mortaliteye neden olmasının yanında bronşiyolit is obliterans gelişimine de neden olabilir. Tanıda nazofaringeal aspirat ve alt solunum yolu örneklerinin viral kültürü ve direkt floresan antikor incelemesi kullanılır. Tedavide temel yaklaşım destek tedavisidir. Ağır olgularda RSV'de ribavirin; influenzada oseltamivir, zanamivir, amantadin, rimantadin kullanılabilir. Adenovirus ve parainfluenza için in vivo etkinliği kanıtlanmış bir antiviral tedavi bulunmamaktadır (10,20).

**Fungal enfeksiyonlar:** Enfeksiyon profilaksisi, tanı ve tedavideki gelişmelerle fungal pnömonilerle ilgili sonuçlar daha iyiye gitmekte olsa da invaziv fungal enfeksiyonlar (IFE) hala önemli bir mortalite sebe-

bidir. Allogeneik HKHN yapılan hastalarda fungal enfeksiyon prevalansı %7,8-13,1 arasında değişmektedir (22,23).

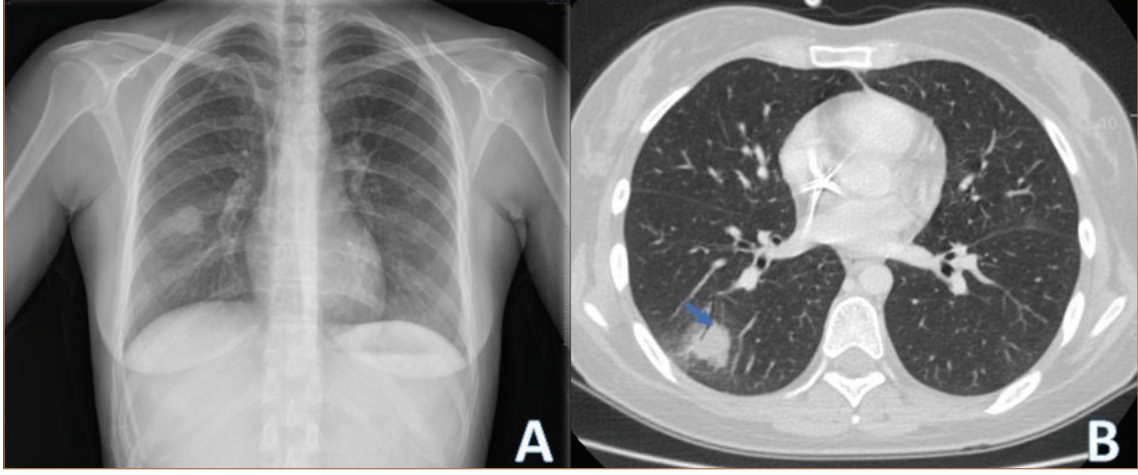
En sık görülen IFE invaziv pulmoner aspergilloz (IPA) en sık etken ise *Aspergillus fumigatus*'tur. IPA gelişiminde tanımlanmış başlıca risk faktörleri; mantar kolonizasyonu, nakil öncesi invaziv mantar enfeksiyonu öyküsü, ileri yaşta nakil yapılması, akraba dışı veya HLA uyumsuz akrabadan nakil, kök hücre kaynağı olarak kordon kanı kullanılması, T hücre içermeyen greft nakli, uzamış nötropeni, ciddi GVHH varlığı, kortikosteroid, infiksımab ve alemtuzumab kullanımıdır (22,24,25).

*Aspergillus* sporları inhalasyon ile alt hava yollarına iletilir. Olguların çoğu akciğere sınırlı olsa da sinüs, santral sinir sistemi enfeksiyonu ve hematogen yayılımla diğer organların tutulumu da görülebilir. Ateş, kuru öksürük, hemoptizi, plöretik göğüs ağrısı gibi spesifik olmayan yakınmalar görülebilir. Akciğer grafisinde tek ya da çok sayıda nodül, konsolidasyon, plevra tabanlı infiltratlar, geç dönemde kavite görülebilir. Toraks BT'de preengraftman döneminde diffüz bronkopulmoner infiltratlar, peribronşiyal konsolidasyon, nodül, halo belirtisi (nodül ve/veya konsolidasyon alanını çevreleyen buzlu cam alanı) görülürken (Resim 2); postengraftman döneminde nötropeniden çıkışla gelişen kavitasyonun oluşturduğu hava-hilal bulgusu görülür (24). IPA'nın kesin tanısı zordur, kültürün duyarlılığı düşüktür. Fungal biyobelirteçlerden galaktomannanın serum eşik değeri olarak 0,5 ng/mL kullanıldığında fungal enfeksiyonu klinik belirtiler ortaya çıkmadan beş-sekiz gün önce yakalayabildiği gösterilmiştir. BAL'da galaktomannan çalışılmasının serum galaktomannan düzeyi, kültür ve sitolojiden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bir diğer fungal biyobelirteç beta-glukan kandidiazis, fusariosis, *P. jiroveci* pnömonisinde de pozitif çıkabildiği için özgüllüğü düşüktür (10,25).

Yeni antifungaller geliştirilmesine rağmen IPA mortalitesi hala yüksektir. Klinik kuşku durumunda tanısal işlemler yürütülürken antifungal tedavi başlanmalıdır. İlk seçenek antifungal vorikonazoldür. Vorikonazol kullanmış ya da kullanamayan hastalarda amfoterisin B önerilir. Kordon kanından nakil, anti-timosit globulin içeren hazırlık rejimi, nakil öncesi invaziv aspergilloz varlığı, ciddi GVHH durumunda posakonazol profilaksisi önerilmektedir (24).

Zigomikoz *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* gibi anjiyoinvaziv mantarların etken olduğu ikinci en sık IFE'dir. Zigomikoz gelişiminde risk faktörleri; demir yükü,

**Resim 2. Akut miyeloid lösemi nedeniyle HKHN sonrası yedinci günde IPA gelişen hastanın akciğer grafisinde sağ akciğerde orta zonda nodüler lezyon (Resim 2A) ve toraks BT'de halo belirtisi (Resim 2B, mavi ok).**



diyabetes mellitus, sitomegalovirus enfeksiyonu, malnutrisyon, nötropeni, ciddi GVHH varlığı, kortikosteroid kullanımı, *Aspergillus*'a etkili antifungaller (vorikonazol, ekinokandinler) kullanmış olmaktadır. Semptomlar IPA ile benzer ve nonspesifiktir. Tanıda galaktomannan ve beta-glukan bakılmasının yeri yoktur (24,25).

**P. jiroveci pnömonisi:** *P. jiroveci* pnömonisi (PCP) prevalansı allogeneik nakil yapılan hastalarda TMP-SMZ profilaksisi nedeniyle düşüktür. PCP tipik olarak nakil sonrası altı aydan sonra ortaya çıkan geç dönem komplikasyonudur (26). Akut/kronik GVHH tanısı olanlarda ve profilaksiyi erken bırakan hastalarda daha sık görülmektedir. Klinik hızlı başlangıçlıdır. Yakınmalar özgül değildir, genellikle belirgin hipoksemi gelişir. Akciğer grafisinde bilateral infiltratlar izlenir. Toraks BT'de perihiler yerleşimli yaygın buzlu cam sahaları görülür (2,12).

PCP tanısında kültür yapılamadığı için altın standart etkenin mikroskopik olarak gösterilmesidir. PCP'de beta-glukan ve KL-6 gibi özgül olmayan biyobelirteçler yüksek saptanabilir (27).

Tedavide birinci tercih TMP-SMZ'dir. Tedavinin intravenöz başlanması, klinik bulgular düzeldiğinde oral tedaviye geçilmesi, tedavinin üç haftaya yakın süre verilmesi önerilmektedir.

### **Hematopoetik Kök Hücre Naklinin Enfeksiyon Dışı Akciğer Komplikasyonları**

HKHN sonrası enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisindeki gelişmelerle birlikte enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonları daha ön plana çıkmıştır (13). En-

feksiyon dışı komplikasyonlar enfeksiyonları taklit edebildiği gibi enfeksiyonlarla birlikte de bulunabilir.

Enfeksiyöz komplikasyonlar gibi enfeksiyon dışı komplikasyonlar da HKHN sonrası belli dönemlerde sık görülür. Şekil 1'de enfeksiyon dışı komplikasyonların nakil sonrası dönemlere göre dağılımı gösterilmiştir (6).

**Akut akciğer ödemi:** HKHN sonrası erken dönemde kan ürünü transfüzyonu ve intravenöz ilaç uygulamalarına bağlı volüm yüklenmesi; kemoterapi ve radyasyona bağlı akciğer hasarı ve kan transfüzyonu ve sepsise bağlı kapiller permeabilite artış nedeniyle görülmektedir (28).

Klinikte dispne, kilo artışı mevcuttur; muayenede her iki akciğerde tabanda raller bulunur. Toraks BT'de buzlu cam opasiteleri, interlobüler septal kalınlaşma ve plevral efüzyon saptanabilir (28).

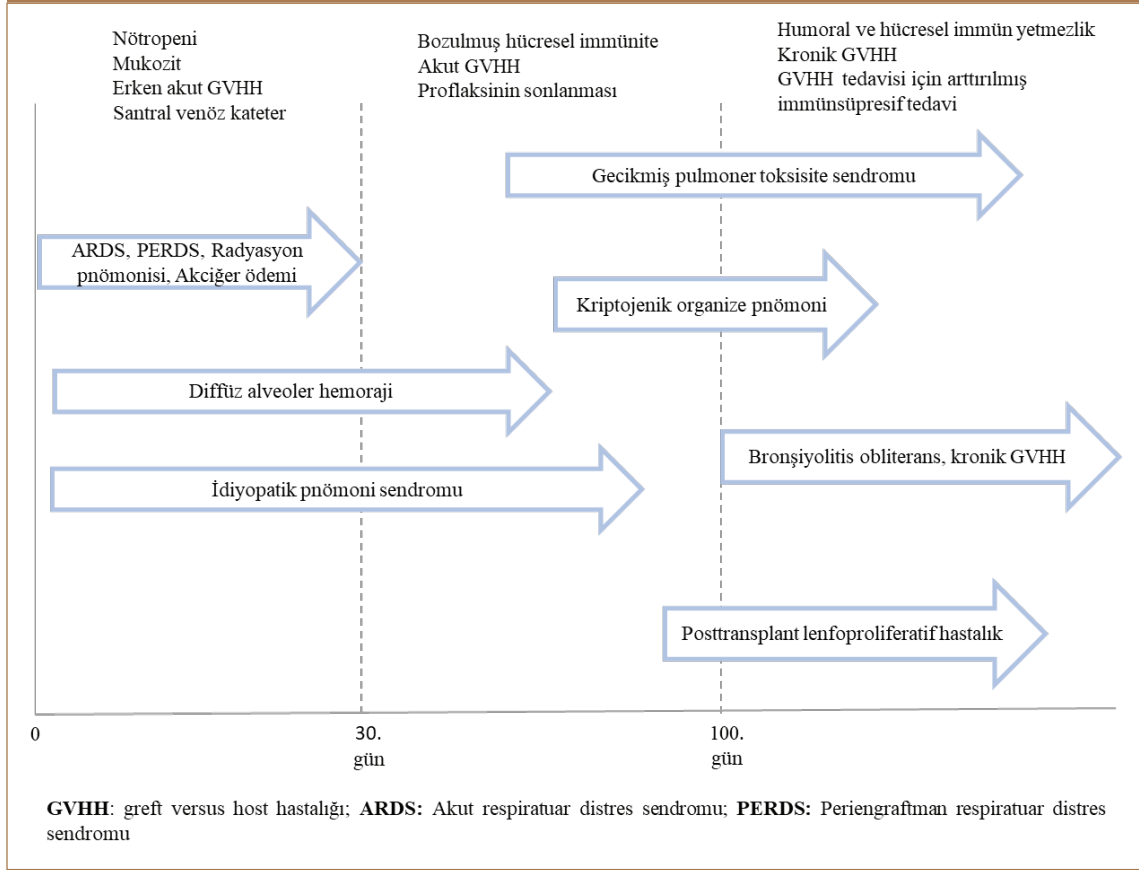
**İdiyopatik pnömoni sendromu:** 1993'te Clark ve arkadaşları, alt solunum yolu enfeksiyonu olmaksızın pnömoni semptom ve bulgularıyla birlikte yaygın alveol hasarı varlığı olarak tanımlamıştır (29).

İdiyopatik pnömoni sendromu (IPS) gelişimindeki risk faktörleri arasında myelodisplastik sendrom ya da akut lösemi nedeniyle nakil yapılması, ileri yaşta nakil, myeloablative hazırlık tedavisi ve TVI sayılabilir (30,31).

IPS tanısı için klinik, fizyolojik ve radyolojik bulguları içeren tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2) (32).

IPS mortalite oranı %60-80 arasında değişen ciddi bir komplikasyondur (30,31). IPS tanısında enfeksiyonun ve kardiyak sorunların dışlanması gerekir. Tedavi başlıca destek tedavisidir.

**Şekil 1. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası pulmoner komplikasyonların zamana göre dağılımı (6 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır).**



**Periengraftman Respiratuar Distres Sendromu:** Periengraftman respiratuar distres sendromu (PERDS), nötrofil engraftmanından sonraki beş gün içinde diffüz kapiller kaçağa bağlı gelişen engraftman sendromunun solunum sistemi bulgusu olarak ortaya çıkar. Otolog HKHN yapılan hastalarda daha sık görülür. Kardiyak disfonksiyon ve enfeksiyonla açıklanamayan, bilateral pulmoner infiltratlar ve hipoksemik solunum yetmezliğiyle karakterize akut akciğer hasarıdır (31,33).

Sık görülen semptom ve bulgular dispne, deri döküntüleri, ateş ve hızlı kilo artışıdır. Toraks BT'de interlobüler septal kalınlaşma, bilateral buzlu cam alanları, perihiler peribronşiyal konsolidasyon ve plevral efüzyon görülebilir. PERDS tipik olarak kendini sınırlayan iyi seyirli bir tablodur (33).

**Diffüz alveolar hemoraji:** İnsidans farklı serilerde %1-21 aralığında değişmekte olup otolog ve allojenik nakilde benzerdir. Diffüz alveolar hemoraji (DAH) için olası risk faktörleri arasında kordon kanından kök hücre nakli yapılması, yüksek doz/miyeloablative

total vücut ışınlanması, ileri yaş, gecikmiş nötrofil/trombosit engraftmanı sayılabilir (33,34).

DAH tanısı;

1. Multilober infiltratlar, pnömoni bulguları, kan gazında alveoloarteriyel oksijen gradiyentinde artış ve anormal solunum fizyolojisi bulguları ile gösterilen alveoler zedelenme,
2. Tabloyu açıklayacak enfeksiyonun olmaması,
3. BAL'de %20'den fazla hemosiderin yüklü makrofaj varlığı ve seri lavaj alımında hemoraji artışının görülmesiyle konulmaktadır (34).

Tedavide yüksek doz steroid ve bazı olgularda invaziv mekanik ventilatör desteği kullanılır. Bu hastalar enfeksiyonlar açısından da risk altındadır (34).

**Kriptojenik organize pnömoni:** İlk olarak Epler ve arkadaşları tarafından "bronşiyolitis obliterans organize pnömoni" olarak adlandırılmıştır (35). Otolog ve allojenik nakil sonrası genellikle 2-15. ayda görülür; insidansı %1-10 arasında değişir (33).



Kriptojenik organize pnömoni (KOP) gelişimi için TVI, periferik kandan HKHN, kadın donörden erkek alıcıya nakil yapılması, HLA uyumsuzluğu ve akut/kronik GVHH varlığı olası risk faktörleridir (33).

Genellikle öksürük, dispne, ateş gibi spesifik olmayan yakınmalar görülür. Toraks BT'de subplevral ve peribronşiyal yerleşimli bilateral, yamasal konsolidasyon ve buzlu cam alanları ve bant benzeri gölgeler görülmektedir (Resim 3) (36). Solunum fonksiyon testinde restriktif değişiklik izlenir. Enfeksiyonların dışlanması için ayrıntılı tanı BAL önerilmektedir. BAL sitolojisinde lenfositoz (> %20) ve CD4/CD8 oranında azalma saptanır (33).

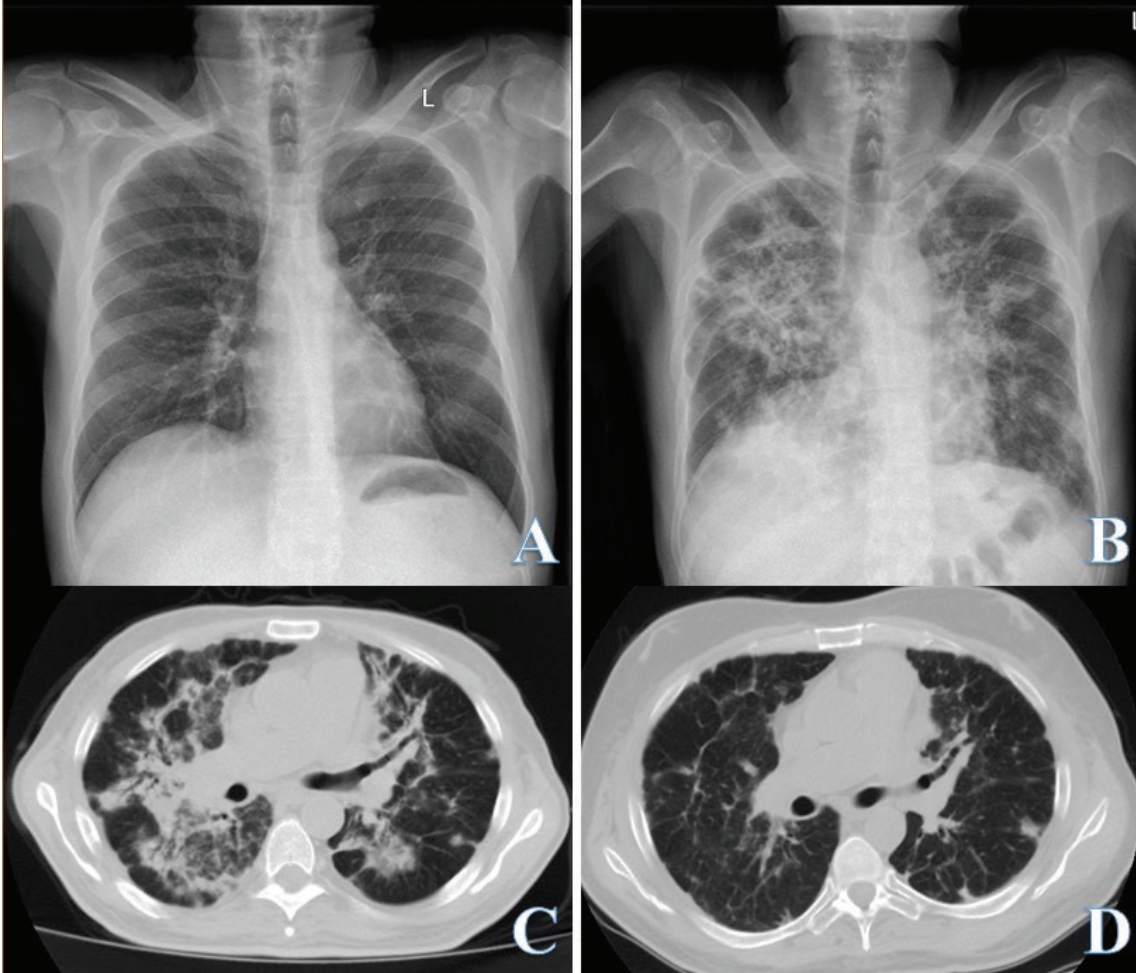
**Bronşiyolitıs obliterans:** Bronşiyolitıs obliterans HKHN sonrası en sık görülen enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonudur. Görülme sıklığı ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir (%2-18) (37). Kwok ve arkadaş-

larının çalışmasında bronşiyolitıs obliterans insidansı allojeneik HKHN yapılanlarda %6,5; akciğer dışı GVHH olanlarda ise %14'tür (38).

Kronik GVHH ile ilişkisi kesin olarak kabul edilen tek pulmoner komplikasyondur. Bronşiyolitıs obliterans gelişim riskini arttıran olası faktörler arasında ileri yaş, nakil öncesi hava yolu obstrüksiyonu, akut GVHH, hipogamaglobulinemi, busulfan temelli hazırlık rejimi, kan grubu uyumsuz kök hücre nakli, periferik kandan nakil, akraba dışı ya da kadın donör, nakil sonrası ilk yüz günde viral solunum yolu enfeksiyonu geçirmek (özellikle RSV ve parainfluenza) yer almaktadır (37,39-43).

Kesin tanı cerrahi biyopsi materyalinin histolojik incelemesinde inflamasyon ve fibrozise bağlı obliteratif bronşiyolit, bronşiyol duvarında kalınlaşma ve hava yolunda daralmanın görülmesiyle konulmaktadır.

**Resim 3. HKHN sonrası organize pnömoni gelişen hastanın nakil öncesi ve sonrası akciğer grafisi (sırasıyla 3A, 3B), tedavi öncesi toraks BT'de yamasal konsolidasyon izlenen hastanın steroid tedavisinden sonra düzelme görülüyor (sırasıyla 3C, 3D).**



Cerrahi biyopsi sınırlı bir hasta grubuna uygulanabildiğinden spirometrik ve radyolojik özelliklerle tanı konulmaktadır. Biyopsi olmadan tanı konulduğunda bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) terimi kullanılır.

Genel olarak efor dispnesi ve öksürük gibi spesifik olmayan solunum sistemi yakınmaları görülür, ancak asemptomatik vakalarda da hava akım kısıtlanması tespit edilebilir. Akciğer grafisinde hiperinflasyon görülebildiği gibi normal de olabilir. Toraks BT'de mozaik havalanma, bronşiyal dilatasyon ve ekspiratuar hava hapsi görülür (Resim 4) (12,25).

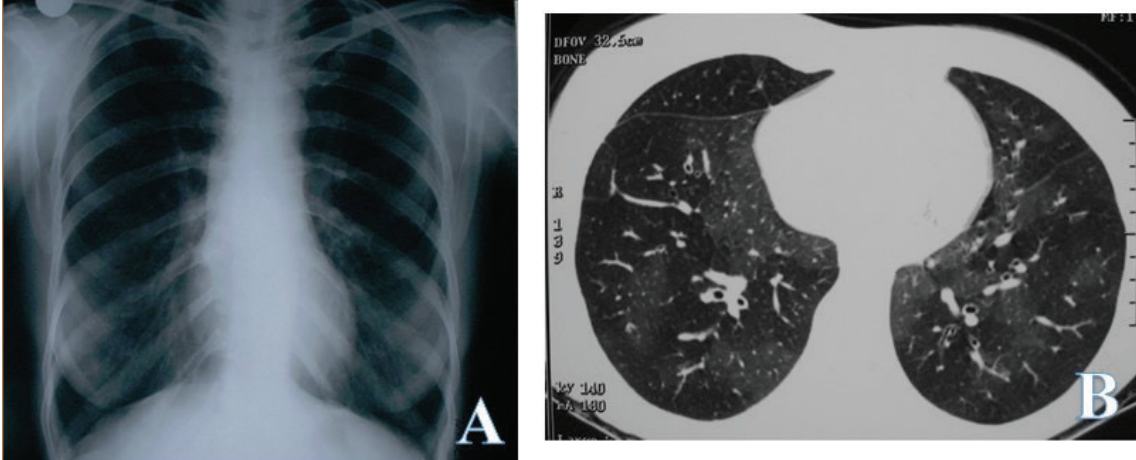
Ağır olgularda solunum yetmezliği gelişebilir. Sık alt solunum yolu enfeksiyonu ve *Pseudomonas* gibi etkenlerle kolonizasyon görülebilir. Pnömotoraks, pnömomediasten ve cilt altı amfizem gibi komplikasyonlar gelişebilir (Resim 5) (44).

BOS tanısında 2014 yılında yayınlanan National Institutes of Health (NIH) konsensüsü tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3) (45).

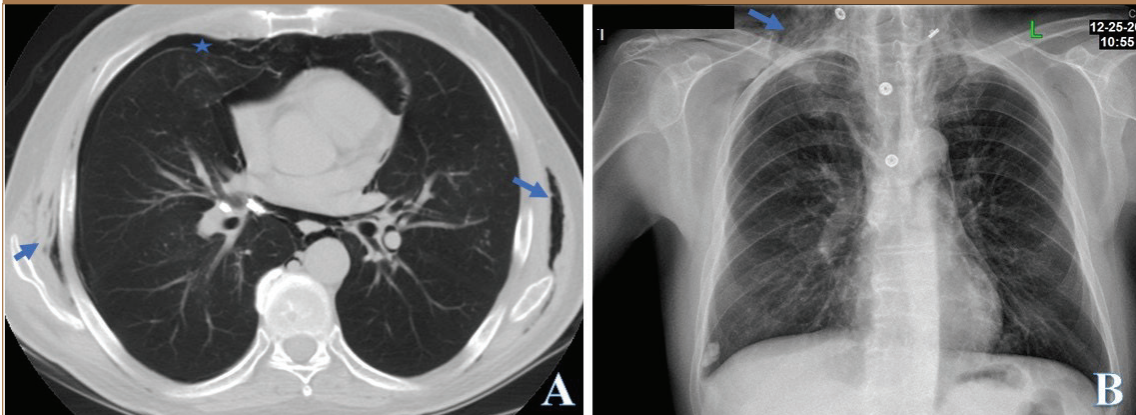
Tedavide kortikosteroidler, immünsüpresif tedavinin artırılmasının yanı sıra bronkodilatörler ve inhale steroid kullanılmaktadır. HKHN sonrası BOS tedavisi için kanıtlar kısıtlıdır, ancak Avrupa Kan ve İlik Transplantasyonu Derneği, flutikazon, azitromisin ve montelukast kombinasyonunu ve pulse steroid uygulamasını ve steroid dozunun bir ayda hızlı bir şekilde azaltılmasını önermektedir. Ağır olgularda akciğer nakli gerekir (13,37).

**İnterstisyel akciğer hastalığı:** HKHN sonrası interstisyel akciğer hastalığı (IAH) insidansı 1277 vakalık bir seride %2,4 bulunurken; IAH tanısı alan hastaların da %70'inde kronik GVHH tanısı mevcuttu. Nakil sonrası median tanı zamanı 11,3 ay olan bir

**Resim 4. HKHN sonrası bronşiolitis obliterans tanısı konan hastanın akciğer grafisinde hiperinflasyon (Resim 4A), toraks BT'de mozaik havalanma ve bronşiyal dilatasyon izleniyor (Resim 4B).**



**Resim 5. Bronşiolitis obliterans sendromu tanısıyla takip edilen hastada spontan pnömotoraks (Resim 5A, yıldız) ve cilt altı amfizem (Resim 5A, 5B mavi oklar) görülüyor.**





**Tablo 3. 2014 NIH konsensusu BOS tanı kriterleri.**

- I.  $FEV_1/VC$  (zorlu/yavaş)  $\leq 0,7$  veya beklenenin %5 persentilinden düşük (FVC veya yavaş VC'den hangisi büyükse o kullanılır.)
- II.  $FEV_1 \leq \%75$  ve 2 yılda  $FEV_1$ 'de  $\geq \%10$  azalma
- III. Alt solunum yolu enfeksiyonu olmaması
- IV. Bronşiyolitisi obliteransı destekleyen özellikler
  - a. Ekspiratuvar BT'de hava hapsi ya da yüksek çözünürlüklü toraks BT'de bronşektazi/ hava yolu kalınlaşması
  - b. Solunum fonksiyon testinde hava hapsinin gösterilmesi;  $RV \geq \%120$  ya da  $RV/TLC$  oranının artmış olması

**Not 1:** Kronik GVHH nedeniyle farklı organ tutulumu varsa bronşiyolitisi obliterans tanısı için I-III yeterli.

**Not 2:** Kronik GVHH'nin tek klinik bulgusu pulmoner tutulumsa cerrahi biyopsi gereklidir.

$FEV_1$ : Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim; VC: Vital kapasite; FVC: Zorlu vital kapasite RV: Rezidüel volüm, BT: Bilgisayarlı tomografi; TLC: Total akciğer kapasitesi, GVHH: Greft versus host hastalığı.

geç dönem akciğer komplikasyonudur (3,46).

IAH tanısı olan hastaların yakınmalar özgül değildir. Toraks BT'de buzlu cam opasiteleri, konsolidasyon, fibrozis bulguları saptanabilir. SFT'de en sık restriktif patern mevcuttur, ancak obstrüktif/mikst patern de görülebilir (Resim 6) (46,47).

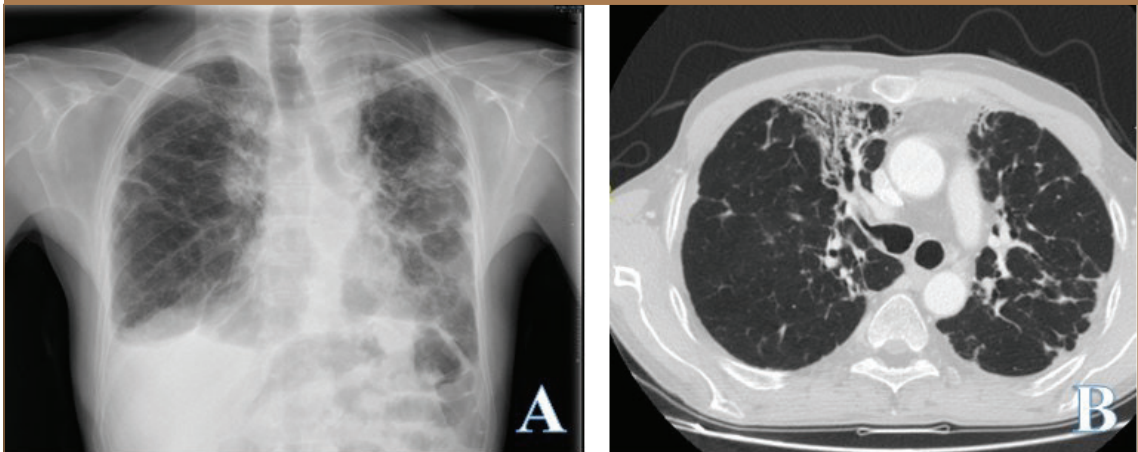
**Toraks hava kaçak sendromları:** HKHN yapılan hastalarda spontan pnömotoraks, cilt altı amfizem, pnömomediastinum ve pnömoperikardiumu kapsayan insidansı %0,83 ile %2,3 arasında değişen nadir bir geç dönem komplikasyonudur. BOS, organize pnömoni ve interstisyel pnömoni gelişen olgularda daha sık görülmektedir (Resim 5). Kronik GVHH, erkek cinsiyet, GVHH profilaksisinde takrolimus kullanımı tanımlanmış diğer risk faktörleridir (48).

**Venöz tromboemboli:** Kateter ilişkili trombüsler hariç venöz tromboemboli (VTE) insidansı %3-7'dir. VTE gelişimi için risk faktörleri, altta yatan malignite (multipl myelom, lenfoma), myeloablatif hazırlık rejimi, TVI, uzamış hastane yatışı, geçirilmiş VTE öyküsü, GVHH, santral venöz kateter varlığıdır. VTE profilaksi ve tedavisi, trombositopeni ve kanama riskini arttıran diğer faktörler dikkate alınarak değerlendirilmelidir (33).

### SOLID ORGAN NAKLİ VE AKCİĞER

Cerrahi teknik, perioperatif bakım, immünsüpresif tedavideki önemli gelişmelere karşın akciğer komplikasyonları hala önemli bir sorundur. Nakil sonrası akciğerde enfeksiyonların yanı sıra postoperatif pulmoner komplikasyonlar da görülebilir.

Solid organ nakli sonrası gelişen komplikasyonlar sırasıyla ele alınacaktır. Ancak özellikle karaciğer naklinde perioperatif ve postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkileyen hepatopulmoner sendrom (HPS) ve portopulmoner hipertansiyondan (PoPH) ayrıca sözü edilecektir.

**Resim 6. HKHN sonrası fibrozis gelişen hastanın akciğer grafisinde retiküler opasite artışı (Resim 6A), toraks BT'de traksiyon bronşektazisi ve fibrozis bulguları izleniyor (Resim 6B).**

### Hepatopulmoner Sendrom

Karaciğer hastalığı, arteriyel oksijen düşüklüğüne neden olan pulmoner gaz değişim anormallikleri, intrapulmoner vasküler dilatasyonla karakterize bir triad olarak tanımlanır (49). HPS prevalansı farklı serilerde %4-47 arasında değişmektedir (50).

Karaciğer hastalığından dolayı hiperdinamik dolaşıma bağlı eritrosit geçiş zamanının kısalması ve intrapulmoner vasküler dilatasyonun etkisiyle eritrositlere oksijen difüzyonu yeterli düzeyde gerçekleşmez. Buna bağlı hipoksemi gelişir (50).

Klinik tabloda dispne mevcuttur. Fizik muayenede siyanoz, çomak parmak, yaygın telenjektaziler görülebilir. Platipne (sırtüstü pozisyondan dik pozisyona geçince nefes darlığının kötüleşmesi) ve ortodeoksi (sırtüstü pozisyondan dik pozisyona hareket ettiğinde  $PaO_2$ 'de %5'ten fazla veya 4 mmHg'den fazla düşüş) görülebilir. Akciğer grafisi genellikle normaldir ancak bibaziler nodüler veya retikülonodüler infiltratlar görülebilir. Solunum fonksiyon testlerinde sıklıkla difüzyon kapasitesinde azalma saptanır. HPS tanı kriterleri Tablo 4'te verilmiştir (49,50).

HPS karaciğer hastalığı olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde etkiler. HPS'ye bağlı ciddi hipoksemi ( $PaO_2 < 60$  mmHg) gelişmesi karaciğer nakli için bir endikasyon olarak düşünülmelidir. Nakil sırasında ve sonrasında oksijenasyonun yeterli düzeyde sağlanması önerilir. İntraoperatif dönemde akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmalı, miks venöz oksijen saturasyonu monitörize edilmelidir. Nakil sonrası erken dönemde sedasyon, atelektazi, volüm yüklenmesi, enfeksiyonlara bağlı olarak oksijenasyon kötüleşebilir (50).

### Portopulmoner Hipertansiyon

Portal hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyonun birlikteliği olarak tanımlanmaktadır. PoPH

gelişme riski karaciğer hastalığının ciddiyetiyle ilişkili değildir. Portal hipertansiyonu olan hastalarda PoPH prevalansı %5-15 arasındadır (51).

Erken dönemde hastalar asemptomatikken hastalık ilerlediğinde efor dispnesi sıklıkla görülür. Fizik incelemede ikinci kalp sesinde sertleşme ve çiftlenme, S3 gallop, boyun venöz dolgunluğu, asit ve periferik ödem tespit edilebilir. Fizik muayene bulguları ilerlemiş karaciğer hastalığı ve diğer pulmoner arteriyel hipertansiyon alt tiplerinde de görülebildiği için özgül değildir (50).

Karaciğer nakil listesinde olanlarda yıllık transtorasik ekokardiyografi ile tarama önerilmektedir. Karaciğer hastalığına bağlı kardiyak debi arttığı için pulmoner arter basıncı ekokardiyografide daha yüksek ölçülebilir. Bu nedenle tanının kesinleştirilmesi ve ayrıca tanı için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır (51).

PoPH tanısı kesinleştirilen hastalarda PAH tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar kullanılabilir, ancak PoPH prognozu kötüdür (51). Sağ kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığının progresyonu en sık ölüm nedenleridir (50).

PoPH karaciğer nakli için tek başına endikasyon değildir. Karaciğer nakli endike olduğunda PoPH perioperatif dönemde önemli bir mortalite nedenidir. Uluslararası Karaciğer Nakli Derneği, PAH tedavisi alan hastalarda  $mPAP < 35$  mmHg ve  $PVR < 5$  WU veya  $mPAP \leq 35$  mmHg ve  $PVR < 3$  WU hemodinamik hedeflerini önermektedir.  $mPAP \geq 45$  mmHg, karaciğer nakli için mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilir. Başarılı bir şekilde karaciğer transplantasyonu yapılan PoPH hastalarında, tedavinin azaltılması veya kesilmesi her hasta için ayrı değerlendirilmelidir. PoPH tanılı karaciğer nakli yapılan hastaların beş yıllık sağkalım oranı %81'dir (49,51).

### Solid Organ Naklinin Enfeksiyöz Komplikasyonları

Etkin profilaksi ve immünsüpresif tedavide düzelmelerle enfeksiyöz komplikasyonlar azalmasına karşın alt solunum yolu enfeksiyonları solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda hala önemli bir sorundur.

Solid organ nakli (SON) sonrası pnömoni her dönemde görülebilir, ancak etkenlerin dağılımı ve enfeksiyona yatkınlık yaratan durumlar nakil sonrası dönemlere göre değişkenlik gösterir. Nakil sonrası ilk ayda ağırlıklı olarak başta gram-negatif basiller olmak üzere nazokomiyal bakteriler etkindir. Erken dönemde uzamış mekanik ventilasyon, geniş üst abdomen cerrahisine bağlı öksürük refleksinde azalma

**Tablo 4. Hepatopulmoner sendrom tanı kriterleri.**

I. Portal hipertansiyon ± sirotik karaciğer hastalığı
II. Kontrastlı ekokardiyografi bulguları Periferik damardan 10 mL salin enjeksiyonundan sonra sağ kalpte baloncuklar görüldükten ≥ 3 kalp döngüsü sonra sol kalpte baloncukların "gecikmiş" görünümü
III. Anormal arteriyel oksijenasyon Alveolo-arteriyel gradiyent ( $A-aO_2$ ) ≥ 15 mmHg (yaş > 64 ise > 20 mmHg)

da pnömoni riskini arttırmaktadır. Nakil sonrası bir-altı ay immünsüpresyon en yüksek düzeyde olduğundan fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar daha sık görülür. Altıncı aydan sonra ise *H. influenzae*, *S. pneumoniae* toplum kökenli etkenler pnömoniye neden olur (2,52).

Karaciğer nakli yapılan hastalarda cerrahi teknikteki gelişmeler, profilaktik antibiyotik uygulamaları sayesinde pnömoni insidansı son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. Ancak altta yatan hastalık, ateletazi, plevra sıvısı, diyafram disfonksiyonu, uzamış entübasyon pnömoni için risk oluşturmaktadır. Etken sıklıkla *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* gibi gram-negatif basillerdir. Son dönemde metisilin dirençli *S. aureus* başta olmak üzere gram-pozitif bakteriler de pnömoniye neden olmaktadır. Viral (en sık etken CMV) ve fungal pnömoniler (en sık etken *Aspergillus* spp.) daha nadir görülür. *P. jiroveci* pnömonisi rutin profilaksi nedeniyle nadir görülmektedir (53).

Böbrek nakli yapılan hastalarda kadın cinsiyet, diyabet, gecikmiş greft fonksiyonu, nakil öncesi diyaliz süresinin uzun olması bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturur. Gram-negatif ve çoklu ilaç direnci olan bakteriler en sık görülen etkenlerdir. *P. jiroveci* pnömonisini önlemek için nakil sonrası ilk altı ay tüm hastalarda TMP-SMX kemoprofilaksisi önerilmektedir. Ayrıca, 55 yaşın üstündeki hastalarda profilaksi süresinin bir yıla uzatılması; rejeksiyon nedeniyle immünsüpresif tedavi uygulananlarda da daha uzun süreli profilaksi önerilmektedir (52).

Solid organ nakli sonrasında bakteriyel pnömoni düşünüldüğünde lokal epidemiyolojik veriler de dikkate alınarak antipsödomonal etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Gram-pozitif etken kuşkusu varsa vankomisin veya linezolid eklenmelidir. Etken belirlendikten sonra antibiyotik spektrumu daraltılmalıdır (53).

Solid organ nakli alıcılarında en yaygın viral enfeksiyon etkeni CMV'dir. Enfeksiyon latent virüsün reaktivasyonu veya seronegatif alıcıya seropozitif donörden greft nakli sırasında meydana gelir. Tipik olarak nakilden bir-üç ay sonra ortaya çıkar. Profilaksi uygulanan hastalarda daha geç dönemde de görülebilir. CMV enfeksiyonunda ateş, döküntü ve lökopeniye ek olarak tutulan organa spesifik semptom ve bulgular da görülür (2).

*Aspergillus* HKHN alıcılarında olduğu gibi organ nakli yapılan hastalarda da en sık görülen fungal patojendir. Böbrek nakli olan hastalarda insidansı diğer solid organ nakillerine kıyasla daha düşüktür. Ateş,

öksürük, göğüs ağrısı gibi özgül olmayan yakınmalar görülür. Radyolojik incelemede tek/çoklu nodüller, konsolidasyon, kavite görülebilir. Kök hücre nakli yapılan hastalarda görülen halo bulgusu solid organ nakli alıcılarında daha nadir görülür ve daha az spesifikdir (2).

**Solid organ nakli ve tüberküloz:** SON'de tüberküloz insidansı ülkemizde %1,2-6,7 arasında değişmektedir. Nakil sonrası tüberküloz görülme riski ülkedeki tüberküloz sıklığı, nakil tipi, greft rejeksiyonu, kronik hastalık varlığına göre değişmektedir (54).

Nakil öncesi donör ve alıcı aktif tüberküloz hastalığı ve latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Temas öyküsü, BCG aşısı durumu, tüberküloz öyküsü ve semptomlar sorgulanır. Akciğer grafisi ve/veya toraks BT; tüberkülin deri testi ve/veya interferon gama salınım testi (IGST) istenir. BCG aşısı yaptırmış bireylerde IGST daha özgüdür. IGST veya tüberkülin deri testi pozitif saptanan aktif tüberküloz olmayan alıcılara koruyucu tedavi verilir (54).

Nakil öncesi tüberküloz tanısı konan hastalarda nakil tedavi tamamlandıktan sonra yapılır. Nakil sonrası tüberküloz gelişen hastalarda standart tedavi rejimleriyle iyi yanıt alınmaktadır. Rifampin içeren tedavi rejimlerinde siklosporin ve takrolimus klerensi arttığı için rejeksiyon riski de artmaktadır. Bu nedenle ilaç düzeyinin takibi ve rejeksiyonu önlemek için ge- reğinde immünsüpresif ilaçların dozunun arttırılması gereklidir (2,54).

### Solid Organ Naklinin Enfeksiyon Dışı Akciğer Komplikasyonları

Alıcının ameliyat öncesi durumu, komorbiditeler, cerrahi travmaya bağlı inflamatuvar yanıt, ameliyat sırasında ve sonrasında uygulanan sıvı tedavisi ve kan ürünü transfüzyonları ameliyat sonrası akciğer komplikasyonu riskini arttırmaktadır (55).

**Solumun yetmezliği:** Karaciğer nakli alıcılarında böbrek nakli yapılanlara göre daha sık görülmektedir. Karaciğer nakli alıcılarında akut solumun yetmezliği insidansının yüksek olmasına katkıda bulunan faktörler arasında hastanın ameliyat öncesi genel durumu, üst abdomen cerrahisi nedeniyle diyafram fonksiyonunun bozulması, perioperatif dönemde agresif sıvı ve kan ürünü desteği ile yüksek postoperatif pnömoni insidansı yer alır (55).

Kadın cinsiyet, diyabet, kadavradan nakil, akut böbrek yetmezliği, ensefalopati varlığı, Child Pugh C grubu hastalık, solumun sistemi enfeksiyonu varlığı akut solumun yetmezliği riskini arttırmaktadır (55,56).



Karaciğer nakli alıcıları arasında hipoksemik solunum yetmezliğinin bir nedeni de HPS'dir. HPS'nin başlangıcı nakilden önce olmasına rağmen nakil sonrası hemen düzelmez ve bazı durumlarda nakil sonrası erken dönemde kötüleşebilir. Bu hasta grubunda hipokseminin yönetiminde Trendelenburg pozisyonunun ve sürekli lateral rotasyonun, inhale nitrik oksit, inhale epoprostenol ve metilen mavisi kullanımının faydalarını öne süren çalışmalar mevcuttur. Dirençli hipoksemi vakalarında intraoperatif veya postoperatif ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) gerekli olabilir (57).

Böbrek nakli sonrası erken dönem solunum yetmezliğinin en ciddi nedeni greft disfonksiyonu veya rejeksiyon tedavisine bağlı gelişen akut akciğer hasarıdır. Operasyon sırasında ve sonrasında fazla miktarda sıvı verilmesi de akciğer ödemi ve solunum yetmezliğine neden olabilir (53).

Solunum yetmezliği tedavisinde oksijen desteği temeli oluşturmaktadır. Yüksek akımlı nazal oksijen tedavisi hipoksemik solunum yetmezliği olan seçilmiş hasta grubunda noninvasif mekanik ventilasyon yerine uygulanabilir. Mekanik ventilasyon ihtiyacı olan grupta öncelikle noninvasif mekanik ventilasyon uygulamaları tercih edilmelidir (55).

**Plevra sıvısı:** Perioperatif dönemde karaciğer alıcılarının %40-100'ünde görülmektedir. Genellikle sağ tarafta ya da bilateraldir. Genellikle kardiyovasküler hastalık olmaksızın gelişir, transuda niteliğindedir. Hepatektomi sırasında lenfatik drenajın bozulmasının plevra sıvısı oluşumunda temel mekanizma olduğu düşünülmekle birlikte hipoalbuminemi, asit sıvısının diyafragmadan geçişi, fazla sıvı tedavisi verilmesi de etkilidir (58). Efüzyon genellikle ameliyat sonrası üçüncü haftada geriler. Solda tek taraflı efüzyon, üçüncü haftadan sonra sebat eden plevra sıvısı örneklenmelidir. Bununla birlikte persistan veya artan plevra sıvısı varlığında hematoma, biloma, subfrenik abse gibi abdomen patolojileri açısından da değerlendirilmelidir (55).

Böbrek nakli alıcılarında sıklıkla fazla sıvı tedavisine bağlı efüzyon görülmektedir. Ürinotoraks nadir bir efüzyon nedenidir. Ürinotoraksta plevra sıvısı transuda vasfındadır, sıvıdaki kreatinin düzeyinin serum kreatinin düzeyine oranı > 1'dir (55).

**Diyafram disfonksiyonu:** Sağ hemidiyaframın disfonksiyonu karaciğer transplantasyonunda cerrahi sırasında frenik sinirin zedelenmesi sonucu meydana gelmektedir. Yeni cerrahi tekniklerle sinir hasarı riski azalmıştır (55). Frenik sinir hasarının mekanik

ventilatör ihtiyacını ve hastanede kalma süresini artırmadığı gösterilmiştir (2).

**Metastatik pulmoner kalsifikasyon:** Metastatik pulmoner kalsifikasyon son dönem böbrek yetmezliği hastalarında sık görülen metabolik bir akciğer hastalığı olmakla birlikte karaciğer ve böbrek nakli sonrasında da görülebilir. Kalsiyum tuzlarının alveol epitel bazal membranında birikmesiyle karakterizedir. Bu birikime kalsiyum-fosfat mekanizması ve parathormon salınımındaki değişim neden olmaktadır (2,55).

Karaciğer nakli alıcılarında eş zamanlı böbrek yetmezliğine bağlı asit-baz metabolizmasındaki anormallik, sitrat içeren kan ürünü transfüzyonu, kalsiyum ve sitratın ekzojen kullanımına bağlı geliştiği düşünülmektedir (55).

Metastatik pulmoner kalsifikasyon genellikle asemptomatiktir. Yakınmaların şiddeti ve solunum yetersizliği kalsifikasyonun yaygınlığıyla ilişkili değildir. Akciğer grafisi genellikle normaldir. Toraks BT'de kalsifikasyon parankimal opasiteler şeklinde görülür. Restriktif bozukluk, difüzyon kapasitesinde azalma nadiren de solunum yetmezliğine neden olur. Metastatik pulmoner kalsifikasyonun genellikle iyi prognostudur. Ancak kronik enfeksiyon ve maligniteyle ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Radyografik görüntülemenin tanı koyamadığı durumlarda transbronşiyal veya cerrahi akciğer biyopsisi gerekli olabilir (2,55).

#### KAYNAKLAR

1. Tolar J, Mehta PA, Walters MC. Hematopoietic cell transplantation for nonmalignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(1 Suppl):S166-71.
2. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):22-48.
3. Bondeelle L, Bergeron A. Managing pulmonary complications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(1):105-19.
4. Chi AK, Soubani AO, White AC, Miller KB. An update on pulmonary complications of hematopoietic stem cell transplantation. *Chest.* 2013;144(6):1913-22.
5. Toprak SK. Hazırlık Tedavisi: İlkeler, Tam Doz Miyeloablative, Toksikitesi Azaltılmış ve Non Miyeloablative Tedaviler. *Türkiye Klinikleri J Hematology-Special Topics* 2018; 11: 15-29.
6. Harris B, Geyer AI. Diagnostic Evaluation of Pulmonary Abnormalities in Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinics in Chest Medicine.* 2017;38(2):317-31.
7. Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirel T. An overview of infectious complications after allogeneic he-

- matopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22(8):505-14.
8. Cheng GS. Pulmonary Function and Pretransplant Evaluation of the Hematopoietic Cell Transplant Candidate. *Clin Chest Med.* 2017;38(2):307-16.
  9. Afessa B, Abdulai RM, Kremers WK, Hogan WJ, Litzow MR, Peters SG. Risk factors and outcome of pulmonary complications after autologous hematopoietic stem cell transplant. *Chest.* 2012;141(2):442-50.
  10. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest.* 1996;109(4):1066-77.
  11. Nishida R, Mori Y, Iwasaki H, Tokuyama T, Kamezaki K, Nagasaki Y, et al. Pulmonary nocardiosis developed in a hematopoietic stem cell transplant recipient with bronchiolitis obliterans. *Intern Med.* 2010;49(14):1441-4.
  12. Tanaka N, Kunihiro Y, Yujiri T, Ando T, Gondo T, Kido S, et al. High-resolution computed tomography of chest complications in patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Jpn J Radiol.* 2011;29(4):229-35.
  13. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(3):297-309.
  14. Aguado JM, Silva JT, Samanta P, Singh N. Tuberculosis and Transplantation. *Microbiol Spectr.* 2016;4(6).
  15. Doucette K, Fishman JA. Nontuberculous mycobacterial infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1428-39.
  16. Beswick J, Shin E, Michelis FV, Thyagu S, Viswabandya A, Lipton JH, et al. Incidence and Risk Factors for Nontuberculous Mycobacterial Infection after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(2):366-72.
  17. Martino R, Porras RP, Rabella N, Williams JV, Rámila E, Margall N, et al. Prospective study of the incidence, clinical features, and outcome of symptomatic upper and lower respiratory tract infections by respiratory viruses in adult recipients of hematopoietic stem cell transplants for hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(10):781-96.
  18. Hassan IA, Chopra R, Swindell R, Mutton KJ. Respiratory viral infections after bone marrow/peripheral stem-cell transplantation: the Christie hospital experience. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(1):73-7.
  19. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest.* 2014;32(7):349-62.
  20. Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(4):707-26.
  21. Wingard JR, Hsu J, Hiemenz JW. Hematopoietic stem cell transplantation: an overview of infection risks and epidemiology. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(2):257-72.
  22. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):1041-50.
  23. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis.* 2007;45(9):1161-70.
  24. De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory Fungal Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(4):727-39.
  25. Mulanovich VE, Kontoyiannis DP. Fungal pneumonia in patients with hematologic malignancies: current approach and management. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(4):323-32.
  26. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2379-85.
  27. Esteves F, Calé SS, Badura R, de Boer MG, Maltez F, Calderón EJ, et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia: evaluation of four serologic biomarkers. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):379.e1-10.
  28. Ahya VN. Noninfectious Acute Lung Injury Syndromes Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(4):595-606.
  29. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. NHLBI workshop summary. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(6 Pt 1):1601-6.
  30. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Boeckh M, Maris MB, et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2003;102(8):2777-85.
  31. Vande Vusse LK, Madtes DK. Early Onset Noninfectious Pulmonary Syndromes after Hematopoietic Cell Transplantation. *Clinics in Chest Medicine.* 2017;38(2):233-48.
  32. Panoskaltis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, et al. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 1262-79.
  33. Haider S, Durairajan N, Soubani AO. Noninfectious pulmonary complications of haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir Rev.* 2020;29(156).
  34. Afessa B, Tefferi A, Litzow MR, Krowka MJ, Wylam ME, Peters SG. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(5):641-5.
  35. Epler GR, Colby TV, McLoud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med.* 1985;312(3):152-8.
  36. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162(3):543-6.
  37. Glanville AR, Benden C, Bergeron A, Cheng GS, Gottlieb J, Lease ED, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res.* 2022;8(3).

38. Kwok WC, Liang BM, Lui MMS, Tam TCC, Sim JPY, Tse EWC, et al. Rapid versus gradual lung function decline in bronchiolitis obliterans syndrome after haematopoietic stem cell transplantation is associated with survival outcome. *Respirology*. 2019;24(5):459-66.
39. Cengiz Seval G, Topçuoğlu P, Demirel T. Current Approach to Non-Infectious Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Balkan Med J* 2018; 35: 131-40.
40. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Koldehoff M, Gromke T, Trenchel R, Beelen DW. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic SCT: further insight--new perspectives? *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(9):1224-9.
41. Gazourian L, Rogers AJ, Ibanga R, Weinhouse GL, Pinto-Plata V, Ritz J, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2014;89(4):404-9.
42. Nakasone H, Kanda J, Yano S, Atsuta Y, Ago H, Fukuda T, et al. A case-control study of bronchiolitis obliterans syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Int*. 2013;26(6):631-9.
43. Duque-Afonso J, Ihorst G, Wäsch R, Bertz H, Müller-Quernheim J, Finke J, et al. Identification of risk factors for bronchiolitis obliterans syndrome after reduced toxicity conditioning before hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(8):1098-103.
44. Özdemir Kumbasar Ö. AM, Koç H., Alper D. Kemik İliği Transplantasyonuna Bağlı Bronşiyolitits Obliterans. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2001(49):471-6.
45. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389-401.e1.
46. Schlemmer F, Chevret S, Lorillon G, Bazelaire CD, Latour R, Meignin V, et al. Noninfectious infiltrative lung diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *European Respiratory Journal*. 2013;42(Suppl 57):P2344.
47. Schlemmer F, Chevret S, Lorillon G, De Bazelaire C, Peffault de Latour R, Meignin V, et al. Late-onset noninfectious interstitial lung disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2014;108(10):1525-33.
48. Sakai R, Kanamori H, Nakaseko C, Yoshida F, Fujimaki K, Sakura T, et al. Air-leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(3):379-84.
49. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52.
50. Iqbal S, Smith KA, Khungar V. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Implications for Liver Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):785-95.
51. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023;61(1).
52. Küpeli E, Eyüboğlu F, Haberal M. Pulmonary infections in transplant recipients. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18:202-12.
53. De Gasperi A, Feltracco P, Ceravola E, Mazza E. Pulmonary complications in patients receiving a solid-organ transplant. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(4):411-9.
54. Bakanlığı TCS. Solid Organ Nakli ve Tüberküloz. *Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2 baskı. 2. baskı ed. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019. p. 92-4.*
55. Gadre S, Kotloff RM. Noninfectious Pulmonary Complications of Liver, Heart, and Kidney Transplantation: An Update. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):741-9.
56. González E, Galán J, Villalain C, Valero JC, Silla I, Rodríguez G. [Risk factors for acute respiratory failure after liver transplantation]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2006;53(2):75-81.
57. Nayyar D, Man HS, Granton J, Lilly LB, Gupta S. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2015;15(4):903-13.
58. Zeyneloğlu P. Respiratory complications after solid-organ transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(2):115-25.