

## ÇOCUKLARDA KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI GELİŞEN PULMONER KOMPLİKASYONLAR

### PULMONARY COMPLICATIONS AFTER STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN

Zühre KAYA<sup>1</sup>, Ayşe Tana ASLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı,  
ANKARA

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Göğüs Bilim Dalı,  
ANKARA

#### ÖZET

Çocuklarda kök hücre nakli sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar (PK) önemli bir morbitide ve mortalite nedenidir. Enfeksiyöz PK'ların nonenfeksiyöz PK'dan ayrımının yapılması uygun tedavi seçeneği için önemlidir. Pediatrik ve erişkin çalışmalarında enfeksiyon nedenli PK'ın sıklığının yüksek olduğu bilinmesine rağmen, profilaktik antibiyotik kullanımı nonenfeksiyöz nedenlerin ağırlık kazanmasına yol açmaktadır. Allogeneik nakil yapılan bu hastalarda erken tanı ve tedavi ile PK morbitide ve mortalitesi azalmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kök hücre nakli, pulmoner komplikasyonlar

#### ABSTRACT

Pulmonary complications (PCs) are major causes of morbidity and mortality after stem cell transplantation (SCT) in children. Differentiating infectious from noninfectious PCs is difficult but critical for proper treatment. Most of the studies, including pediatric and adult patients, infectious aetiology is more common. However, the increased use of prophylactic antibiotics has shifted the spectrum towards noninfectious causes. The patients undergoing allogeneic SCT must be diagnosed early and treated aggressively to diminish the morbidity and mortality associated with PCs.

**Key Words:** Stem cell transplantation, pulmonary complications

**Yazışma Adresi**  
Dr Zühre KAYA  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı  
Poliklinik binası 10. kat, 06500  
Beşevler/ANKARA  
e-mail:  
zuhrekaya@gazi.edu.tr

## GİRİŞ

Kök hücre nakli, kanserlerin çoğunda ve diğer bazı hematolojik, metabolik, nörolojik, immunolojik hastalıklarda iyileştirici tedavi seçeneğidir. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktör, tedaviye bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesidir. Kök hücre nakli sırasında veya sonrasında gelişen komplikasyonlar içinde pulmoner komplikasyonlar (PK) en önemlisi olup çoğu kez yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanmaktadır. Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı PK'lar genellikle nakil sonrası ilk 3-6 ay içinde gelişir. Erişkinlerde kök hücre nakli sonrası pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı % 40-60 iken, ölüm oranı % 30 olarak bildirilmiştir (1,2). Çocuklarda ise nakil sonrası gelişen pulmoner komplikasyon konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (3-6).

## RİSK FAKTÖRLERİ

Nakil öncesi risk faktörleri içinde en önemlisi altta yatan hastalıktır. Orak hücre anemili hastalarda gelişen akut göğüs sendromu pulmoner infarktılara veya diğer akciğer alanlarında hasara yol açmaktadır. Sonuç olarak ikincil pulmoner hipertansiyon nakil öncesi önemli sorun olarak görülmektedir (7). Diğer risk faktörleri torasik cerrahi müdahaleler, kronik aspirasyon, gastroözefagial reflü, alt solunum yolu enfeksiyonları (tekrarlayan viral ve fungal enfeksiyonlar) ve malnütrisyonudur (8-10).

**POSTTRANSPLANT PULMONER KOMPLİKASYONLARIN SINIFLAMASI**  
**1.ENFEKSİYON NEDENLİ PULMONER KOMPLİKASYONLAR:** Çocuklarda kök hücre nakli sonrası nötropeni durumuna göre pnömoni görülme sıklığı % 5 -13,2'dir (11-13). Pnömoniye bağlı ölüm oranı ise % 9'dur (14). Kök hücre nakli sonrası enfeksiyon etkenleri, görülme fazına göre preengrafman faz (0-30 günlük period), postengrafman faz (30-100 günlük period) ve geç faz (100 gün sonrası) olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

Tablo 1: Enfeksiyöz nedenli pulmoner komplikasyonlar

PREENGRAFMAN FAZ (0-30 GÜN)	POSTENGRAFMAN FAZ (30-100 GÜN)	GEÇ FAZ (100 GÜN SONRASI)
Bakteriyel enfeksiyonlar (Gram negatif basıl ve gram pozitif koklar)	Fungal enfeksiyon (Aspergillus)	Viral (Adeno, İnsan herpes virus 6)
Viral enfeksiyon (HSV)	Viral enfeksiyon (EBV, CMV, VZV)	Mikobakteriyel hastalık (Tüberküloz)
Fungal enfeksiyon (Candida)	Pneumocystis jiroveci pnömoni	Kopatojenler (Viral, fungal)

**a.Preengrafman faz:** Kullanılan hazırlama rejiminin ağırlığına göre nakil sonrası mukozada oluşan hasar fırsatçı enfeksiyon riskini artırırken, kordon kanı naklinde uzun süren nötropeni ile santral venöz kateter varlığı da enfeksiyon riskini arttıran diğer risk faktörleridir (15). Bu dönemde granulosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı veya periferik kök hücre nakli uygulanması nötropeni süresini kısaltarak enfeksiyon riskini azaltabilmektedir.

Bu fazda en sık görülen etkenler bakterilerdir. Allojeneik ve otolog nakillerde sırasıyla Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Enterococcus spp. gibi gram pozitif bakteriler en sık etkenlerdir. Gram negatif etkenler içinde nötropenik dönemdeki allogeneik ve otolog nakillerde Pseudomonas spp. ve Klebsiella spp. en sık görülen etkenler olup derin doku enfeksiyonuna neden olarak önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açarlar. Engrafman gecikmesi nötropeni süresinin uzamasına zemin hazırlayarak invaziv fungal enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Sistemik Candida oranı % 15 civarında bildirilse de flukonazol profilaksisi ve G-CSF kullanımı bu oranı belirgin azaltmaktadır. Aspergillus spp. ise nakil öncesi myeloablative tedavi almış olan AML ve relaps ALL olguları ile invaziv aspergillozis geçirme öyküsü olan olgular dışında bu fazda görülmesi beklenen etkenlerden değildir (16-19).

Herpes simpleks virus (HSV) seropozitif alıcılarda enfekte orofarengeal salgılardan doğrudan veya ikincil olarak kan ile yayılarak lokalize bronkopnömoni veya interstisyel pnömoniye yol açmaktadır. Bu dönemde HSV seropozitif alıcılarda uygulanan asiklovir profilaksisi komplikasyonları azaltmaktadır.

**b.Postengrafman faz:** Hücresel immun yetersizlik nedeni ile enfeksiyon riskinin en sık görüldüğü fazdır. Akut graft versus host hastalığı (GVHD) gelişimi, uzun süreli steroid kullanımı ve nakil öncesinde anti-lenfosit antikor kullanan alıcılarda T hücre depleasyonu oluşması en önemli risk faktörleridir (15,16). Bu fazda, bakteriyel enfeksiyonlar yerine ilk sırada viral ve fungal etkenler rol alır.

İnvaziv aspergillozis en sık görülen durum olup, son yıllarda modern tanı yöntemleri (bronko alveolar lavaj (BAL), transbronşiyal biyopsi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), PCR ve galaktomannan antijenemi testi) ile tanısı daha erken konulabilmektedir (20). İnvaziv aspergillozis tedavisinde amfoterisin B kullanılmaktadır ancak son yıllarda vorikonazol ile daha etkin tedavi olanağı sağlanmaktadır (21). Sinus aspergillusunda da benzer tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Allogeneik nakil sonrası sitomegalovirüs (CMV) seropozitif alıcılarda erken CMV reaktivasyonu bu fazda %50 oranında görülebilmektedir. Otolog nakil sonrası uygulanan CD34 seleksiyon veya T hücre depleasyonu CMV riskini arttırabilmek-

tedir.Yine antilenfosit antikörlerle veya diğer monoklonal antikörlerle [anti-CD25 (Daclizumab), anti-CD3 (visilizumab), anti-CD52 (alemtuzumab)] tedavi edilen hastalar hem CMV enfeksiyonu hem de Epstein-Barr virüs (EBV) ilişkili posttransplant lenfoproliferatif hastalık yönünden yüksek risk taşımaktadırlar.Yüksek riskli hastalarda ölümcül seyreden CMV pnömoni sıklığı ve mortalitesi, tanı amaçlı kullanılan PCR, kültür yöntemleri yanı sıra erken başlanan gansiklovir, foskarnet tedavileri ile azaltılabilmektedir (22-24).

Varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonu klasik olarak veziküler döküntüler tarzında olabileceği gibi pnömoni, hepatit ve ensefalit gibi ölümcül komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Seropozitif alıcılara veya enfeksiyon gelişenlere asiklovir tedavisi verilmektedir. Yine son yıllarda hem CMV, hem de VZV enfeksiyonunda valasiklovir tedavisi uygulanabilmektedir (25, 26).

Bu fazda görülen Pneumocystis jiroveci pnömonisi latent organizmanın aktivasyonu veya kişiden kişiye bulaş tarzında görülür. Doğuştan immun yetmezlikli çocuklar veya kronik immunsupresif tedavi alan hastalar yüksek risk altındadır. Kök hücre nakli yapılan hastalarda öksürük, hipoksi kliniğine rağmen % 15 olguda akciğer grafisi tamamen normal olabilir. Tedavide trimetoprim-sulfometokzasol veya inhaler pentamin kullanılırken, orta ve ağır şiddetli olgularda hipoksi bulguları varsa steroid tedaviye eklenebilir (27).

**c.Geç faz:** Nakilden 100 gün sonra immunsupresif tedavinin azaltılarak kesilmesi immun yapılanmaya yol açarak bu dönemin daha az riskli geçmesine yol açar (28). Ancak kronik GVHH'ı olup halen immunsupresif tedavi alan allogeneik nakil yapılmış hastalarda ve T hücre depleasyonu yapılmış HLA uyumsuz alıcılarda uzamış immun yetersizlik, zayıf opzonizasyon ve hipogamaglobulinemi enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Riskli gruplarda Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis etkenlerini içeren kapsüllü bakteriler ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadır. Geç CMV reaktivasyonu, aktif GVHH'ı olan, düşük CD34 hücresi ile nakil yapılan, yüksek doz steroid alan (>1mg/kg prednizon), daha önce CMV reaktivasyonu öyküsü olup tedavi veya profilaksi alan hastalar yüksek riskli gruptur. Bu fazda CMV, interstisyel pnömoni, retinitis, ensefalitis ve kemik iliği yetmezliğine yol açmaktadır (29).

Adenovirus, toplum kaynaklı veya nazokomial bulaş ile nekrotizan pnömoni, bronşiolitis, hepatit, konjunktivit, gastroenterit, hemorajik sistit veya ensefalite neden olur. Adenoviremide BAL ile viral inklüzyonun gösterilmesi veya PCR pozitifliği anlamlıdır, nakil sonrası görülme sıklığı % 6 olup, erken başlanan cidofovir ve/veya ribavirinle düzelmeye şansı vardır (30). İnsan herpes virus 6, immun suprese hastada pnömoni ve ciddi myelosupresyon yapmaktadır (31). Mikobakteri

enfeksiyonlarından, Mycobacterium tuberculosis ülke-mizde endemik seyirli olup çoklu ilaç direnci nedeni ile öldürücülüğü yüksektir (32). Legionella pneumophila, uzun süreli nötropenisi ve immun yetmezliği olanlarda kontamine suların içilmesi veya mikroaspirasyonlarla alınıp pnömoniyeye yol açmaktadır. Viral etkenlerin yanı sıra Aspergillus spp. gibi fungal etkenler de bu dönemde görülebilmektedir (19).

## 2.NONİNFEKSİYÖZ PULMONER KOMPLİKASYONLAR:

Erken dönemde en sık görülenler idiopatik pulmoner sendrom (IPS), diffuz alveoler kanama (DAK), venooklüziv hastalık (VOH), akciğer ödemi, periangrafman respiratuvar distress sendromu (PRDS) ve plevral efüzyondur. Geç dönemde görülenler ise bronşiolitis obliterans (BO), bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP), posttransplant lenfoproliferatif sendrom ve pulmoner alveoler proteinozistir (Tablo 2).

Tablo 2: Nonenfeksiyöz nedenli pulmoner komplikasyonlar

ERKEN DÖNEM (0-100 GÜN)	GEÇ DÖNEM (100 GÜN SONRASI)
Akciğer ödemi, plevral efüzyon	Bronşiolitis obliterans
Periangrafman respiratuvar distress sendromu	Bronşiolitis obliterans organize pnömoni
Venooklüziv hastalık	
Diffuz alveoler hemoraji	Posttransplant lenfoproliferatif hastalık
İdiopatik pnömoni sendromu	Pulmoner alveoler proteinozis

### a.Erken dönemde görülen nonenfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar:

**Akciğer ödemi:** Kök hücre alıcılarında nakilden 2-3 hafta sonra görülen akciğer ödemi en sık hidrostatik basıncı arttıran aşırı sıvı yüklenmesi, antrasiklin türevi ilaçlara bağlı gelişen kalp yetmezliği ve siklofosamid grubu ilaçlara bağlı renal disfonksiyondan kaynaklanır. Pulmoner kapiller permeability arttıran nedenler arasında ise sepsis, pulmoner radyasyon ve kemoterapi toksisitesi gelir. Klinikte dispne, takipne, hipoksi yanı sıra aşırı kilo alma ve dinlemekle akciğerde raller ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon görünümü vardır. Tedavide sıvı kısıtlaması, oksijen desteği, diüretik uygulaması yapılmalı, fayda görülmezse steroid verilebilmektedir (3-6).

**Plevral efüzyon:** Aşırı sıvı yüklenmesi, hepatik venooklüziv hastalık, rekürren malignansi, pulmoner enfeksiyonlar ve cerrahi komplikasyonlara bağlı efüzyon görülebilir. Plevral efüzyona yaklaşım destek tedavisi şeklinde olup semptomları rahatlatmak için torasentez yapılabilir, gerekirse torakostomi tüpü takılabilir (4).

Periangrafman respiratuvar distress sendromu: Çoğunlukla otolog nakillerde nötrofil engrafmanı ile eş

zamanlı ilk 14 gün içinde % 4,6 sıklıkta görülür. Hipoksi ve solunum yetmezliği bulguları yanında akciğer grafisinde diffüz ödem, bilateral interstisyel infiltrasyon görünümü vardır. BAL ve diğer görüntüleme yöntemleri patojen açısından negatiftir. Tedavide destek tedavisi kullanılmakta olup, steroid tedavisinin faydası kanıtlanmamıştır (33, 34).

**Pulmoner ve hepatik venookluziv hastalık:** Toksikite ve genetik faktörlere bağlı olarak küçük ven ve venüllerde intimal fibrozis ile tıkanıklık oluşması hepatik ve pulmoner semptomlara yol açar. Tedavide fibrinolitik ve antitrombotik etkili ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar içinde defibrotid hepatik VOH' da etkili iken, pulmoner VOH' da faydası yoktur (3-6).

**İdiopatik pulmoner sendrom:** Çocuklarda kök hücre nakli sonrası nadir görülen, herhangi bir enfeksiyon etkeni olmaksızın, oksijenizasyonda bozulma ve radyolojik olarak akciğer grafi/tomografide multilober infiltrasyonla karakterize bir durumdur (Tablo 3). Görülme sıklığı % 11,8 olup nakil sonrası ilk pikini 2. haftada, ikinci pikini ise 6-7 haftada yapar (35). Risk faktörleri; akut GVHH (evre II-IV), GVHH profilaksisi (metotrekstat), ileri alıcı yaşı ( $\geq 21$  yaş), total vücut ışınlaması ( $\geq 6$  Cgy/min), myeloablatif hazırlık rejimi, yüksek doz nitrozüze deriveleri, pretransplant performans azlığı, tanı ile transplant arası sürenin uzun olması, malignansilerde transplantasyon, HLA uygunsuzluğu olarak tanımlanır. Destek tedavisi yanı sıra steroid kullanılmasına rağmen mekanik ventilasyona ihtiyaç gösteriyorsa prognozu kötü olup % 70 mortalite ile seyretmektedir (35-37).

Tablo 3: İdiopatik pulmoner sendrom tanı kriterleri

**Yaygın alveoler hasar:** Akciğer grafisinde veya tomografide multilober infiltrasyon, pnömoni bulguları, anormal pulmoner fonksiyonlar (restriktif pulmoner fonksiyon testleri)

**Enfeksiyon yokluğu:** Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıtızlık, bakteriyel ve nonbakteriyel (viral (CMV, RSV, Parainfluenza), fungal, Pneumocystis jiroveci) patojenler için BAL negatif olması. İlk BAL testi negatif ise 2-14 gün içinde ikinci BAL testinin veya transbronşial biyopsinin de negatif olması.

**Diffüz alveoler kanama:** Kök hücre naklinde engrafmanı takiben 30 gün içinde gelişen ani dispne, takipne ve hipoksi bulgularının olduğu, allogeneik nakillerde % 5 sıklıkta görülüp % 80 ölümcül seyreden bir klinik durumdur (Tablo 4). Tanısında BAL sıvısında hemorajik özellik ve nötrofil olması tipiktir (38-40).

Tablo 4: Diffüz alveoler kanama tanı kriterleri

**Yaygın alveoler hasar:** Multilober pulmoner infiltratlar, pnömoni bulguları

**Zaman:** Posttransplant ilk 100 gün

**Solunum fonksiyon testi:** Restriktif bulgular

**Radyolojik bulgular:** Santral görünümlü diffüz infiltrasyon varlığı

**Enfeksiyon yokluğu:** Üç farklı subsegmental bronştan yapılan tekrarlayan BAL işlemi ile giderek artan kanlı aspirat veya % 20' den fazla hemosiderin yüklü makrofaj veya akciğer dokusunun alveolar yüzeyinin en az % 30'unda kan varlığı

### b.Geç dönemde görülen nonenfeksiyöz pulmoner komplikasyonlar:

**Bronşiolitis obliterans:** Kronik alt solunum yolu obstrüksiyonu olup nakil sonrası 12-24 ay sonra gelişebileceği gibi nakil sonrası 90 güne kadar erken dönemde de görülebilir (Tablo 5). Allogeneik nakil sonrası kronik GVHH'ı olan hastalarda %2-20 sıklıkla görülüp viral enfeksiyon ve ileri yaşa bağlı hava yollarında ve parankimde yaygın inflamatuvar değişikliklere bağlı bronşektazi ve fibrozis karakterizedir. YÇBT'de mozaik perfüzyon görünümü vardır. Solunum fonksiyon testlerinde FEV1, FEV1/FVC azalma hava yolu obstrüksiyon bulgularıdır. Kalsinörin inhibitörleri, azatiopurin, uzun süreli steroid ve makrolid antibiyotik kullanımı oksihemoglobin desaturasyonunda azalma ve FEV1 de artmaya yol açar. İnfliximab isimli ilaç TNF alfa'yı bloke ederek immunmodulasyon sağlar (41-43).

Tablo 5: Bronşiolitis obliterans tanı kriterleri

**Klinik:** Ateş yokluğu, öksürük, dispne, vizing

**Zaman:** Posttransplant 3-24 ay

**Solunum fonksiyon testi:** Obstruktif bulgular (FEV1, FEV1/FVC azalma)

**Radyolojik bulgular:** Akciğer grafisinde hiperinflasyon olup diğer bulgular normal. Bilgisayarlı tomografide bronşektazi, sentrolobuler nodül, septal çizgiler, buzlu cam görünümü

**Histoloji:** Lenfositik bronşiolitis, luminal tıkanıklıkla birlikte bronşiyoler inflamasyon

**Bronşiolitis obliterans organize pnömoni:** Nakil sonrası solunum fonksiyon testlerinde restriktif bulgular ile YÇBT'de yamasal infiltrasyonlarla karakterli steroid yanıtı iyi olan klinik bir durumdur (Tablo 6) (44).

**Tablo 6: Bronşiolitis obliterans organize pnömoni tanı kriterleri**

**Klinik:** Ateş, kuru öksürük, dispne

**Zaman:** Posttransplant 2-12 ay

**Radyolojik bulgular:** Yama tarzı hava alanı, buzlu cam görünümü, noduler opasite

**Histoloji:** Peribronşiyoler infiltrasyon, fibrozis ve intraluminal granülasyon doku varlığı

**Posttransplant lenfoproliferatif sendrom:** Allogeneik alıcılarda, HLA uyumsuzluğu ve T hücre depleasyonu varsa, EBV seronegatif alıcıya EBV seropozitif vericiden nakil olma durumunda gelişme riski artar. Nakil sonrası ortalama 1-5 ay içinde görülür. EBV titresi ile

virus yükü tayin edilmelidir. Antiviral ilaç ve intravenöz immunglobulin uygulanabilir (45).

**Pulmoner alveoler proteinozis:** Nakil sonrası immun yetersizlikle ilişkili olarak alveoler yüzeyde sürfaktan lipoproteinini aşırı birikimi hava değişiminde yetersizliğe ve hipoksiye yol açar. Tanısı BAL ile konur. Tedavide ardışık BAL uygulamaları ile aşırı sürfaktanın temizlenmesi gerekir (46).

### SONUÇ

Kök hücre nakli sonrası gelişen pulmoner komplikasyonlar, gelişme zamanlarına göre enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz olarak sınıflandırılır. Erken tanı ve tedavi morbitide ve mortalitede azalmaya, nakil başarısında artışa yol açar.

## KAYNAKLAR

1. Krowka MJ, Rosenow EC 3rd, Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1985; 87: 237 - 246.
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: 22 - 48.
3. Michelson PH, Goyal R, Kurland G. Pulmonary Complications of haematopoietic cell transplantation in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 46 - 61.
4. Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: non-infectious and long term complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 225 - 233
5. Eikenberry M, Bartakova H, Defor T, Haddad IY, Ramsay NK, Blazar BR, Milla CE, Cornfield DN. Natural history of pulmonary complications in children after bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 56 - 64.
6. Griese M, Rampf U, Hofmann D, Führer M, Reinhardt D, Bender-Götze C. Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty four years of experience in a single pediatric center. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 393 - 401.
7. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, Brown B, Coles WA, Nichols JS, Ernst I, Hunter LA, Blackwelder WC, Schechter AN, Rodgers GP, Castro O, Ognibene FP. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 886 - 895.
8. Hoover M, Morgan ER, Kletzel M. Prior fungal infection is not a contraindication to bone marrow transplant in patients with acute leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28: 268 - 273.
9. Smith TJ, Rothenberg SS, Brooks M, Bealer J, Chang J, Cook BA, Cullen JW. Thoracoscopic surgery in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 429 - 435.
10. White M, Murphy AJ, Hastings Y, Shergold J, Young J, Montgomery C, Davies PS, Lockwood L. Nutritional status and energy expenditure in children pre-bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 775 - 779.
11. Busca A, Saroglia EM, Giacchino M, Vai S, Vassallo E, Fagioli F, Linari A, Dotti G, Miniero R, Madon E. Analysis of early infectious complications in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1999; 7: 253 - 259.
12. Mullen CA, Nair J, Sandesh S, Chan KW. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 59 - 65.
13. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, Haas R, Göbel U, Schulze-Röbbecke R. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* 2006; 62: 80 - 88.
14. Garaventa A, Rondelli R, Castagnola E, Locatelli F, Dallorso S, Porta F, Uderzo C, Rossetti F, Miniero R, Andolina M. Fatal pneumopathy in children after bone marrow transplantation report from the Italian Registry. Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology BMT Group. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 669 - 674.
15. Marena C, Zecca M, Carenini ML, Bruschi A, Bassi ML, Olivieri P, Azzaretti S, Locatelli F. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 510 - 517.
16. Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner HA, Kaulfers PM, Mack D, Fuchs N, Dürken M, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation- a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 589 - 597.
17. Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, Rano A, Xaubet A. Pulmonary Complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J* 1998; 12: 116 - 122.
18. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309 - 316.
19. Martino R, Subira M, Rovira M, Solano C, Vazquez L, Sanz GF, Urbano-Ispizua A, Brunet S, De la Camara R. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *Br J Haematol* 2002; 116: 475 - 482.
20. Jantunen E, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, Koukila-Kahkola P, Ruutu T, Ruutu P. Diagnostic aspects of invasive aspergillus infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 867 - 871.
21. Cesaro S, Strugo L, Alaggio R, Cecchetto G, Rigobello L, Pillon M, Cusinato R, Zanocco L. Voriconazole for invasive aspergillosis in oncohematological patients: a single center pediatric experience. *Support Care Cancer* 2003; 11: 722 - 727.
22. Boeckh M, Nichols WG, Papanicolaou G, Rubin R, Wingard JR, Zaia J. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: Current status, known challenges, and future strategies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 543 - 558.
23. Watzinger F, Suda M, Preuner S, Baumgartinger R, Ebner K, Basakova L, Niesters HG, Lawitschka A, Lion T. Real time quantitative

- PCR assays for detection and monitoring of pathogenic human viruses in immunosuppressed pediatric patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5189 – 5198.
24. Nash RA, Dansey R, Storek J, Georges GE, Bowen JD, Holmberg LA, Kraft GH, Mayes MD, McDonagh KT, Chen CS, Dipersio J, Lemaistre CF, Pavletic S, Sullivan KM, Sunderhaus J, Furst DE, McSweeney PA. Epstein-Barr virus associated posttransplantation lymphoproliferative disorder after high dose immunosuppressive therapy and autologous CD34-selected hematopoietic stem cell transplantation for severe autoimmune diseases. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 583 - 591.
  25. Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13: 277 - 283.
  26. Ormrod D, Goa K. Valaciclovir: a review of its use in the management of herpes zoster. *Drugs* 2000; 59: 1317 - 1340.
  27. Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. *Pneumocystis carini* pneumonia following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 267 - 272.
  28. Hoyle C, Goldman JM. Life threatening infections occurring more than 3 months after BMT. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 247 - 252.
  29. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, Stevens-Avers T, Flowers ME, Cunningham T, Corey L. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T cell immunity. *Blood* 2003; 101: 407 - 414.
  30. Hale GA, Heslop HE, Krance RA, Brenner MA, Jayawardene D, Srivastava DK, Patrick CC. Adenovirus infection after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 277 - 282.
  31. Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang ML, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpes virus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 932 - 940.
  32. Budak-Alpdoğan T, Tangün Y, Kalayoğlu Beşişik S, Ratip S, Akan H, Başlar Z, Soysal T, Bayık LA, Koç H. The frequency of tuberculosis in adult allogeneic stem cell transplant recipients in Turkey. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 370 - 374.
  33. Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 177 - 184.
  34. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, Gertz MA, Inwards DJ, Litzow MR, Lacy MQ, Gastineau DA, Prakash UB, Tefferi A. Perengraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1299 - 1303.
  35. Keates-Baleeiro J, Moore P, Koyama T, Manes B, Calder C, Franqoul H. Incidence and outcome of idiopathic pneumonia syndrome in pediatric stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 285 – 289.
  36. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. Idiopathic pneumonia syndrome : changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 1079 - 1086.
  37. Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier BM, Beeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg HJ, Martin PJ, Storb RF, Madtes DK. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102: 2777 - 2785.
  38. Heggen J, West C, Olson E, Olson T, Teague G, Fortenberry J, Yeager AM. Diffuse alveolar hemorrhage in pediatric hematopoietic cell transplant patients. *Pediatrics* 2002; 109: 965 - 971.
  39. Ben Abraham R, Paret G, Cohen R, Szold O, Cividalli G, Toren A, Nagler A. Diffuse alveolar hemorrhage allogeneic bone marrow transplantation in children. *Chest* 2003; 124: 660 - 664.
  40. Nevo S, Swan V, Enger C, Wojno KJ, Bitton R, Shabooti M, Fuller AK, Jones RJ, Braine HG, Vogelsang GB. Acute bleeding after bone marrow transplantation incidence and effect on survival. A quantitative analysis in 1,402 patients. *Blood* 1998; 91: 1469 - 1477.
  41. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Chen MG, Gastineau DA, Gertz MA, Inwards DJ, Lacy MQ, Litzow MR. Late onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 1998;100:680-687.
  42. Dudek AZ, Mahaseth H, Defor TE, Weisdorf DJ. Bronchiolitis obliterans in chronic graft versus host disease: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 657 - 666.
  43. Afessa B, Litzow MR, Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset noninfectious PCs in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 425 - 434.

44. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001; 161: 158 - 164.
45. Curtis RE, Travis LB, Rowlings PA, Socie G, Kingma DW, Banks PM, Jaffe ES, Sale GE, Horowitz MM, Witherspoon RP, Shriner DA, Weisdorf DJ, Kolb HJ, Sullivan KM, Sobocinski KA, Gale RP, Hoover RN, Fraumeni JF, Deeg HJ. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. Blood 1999; 94: 2208 - 2216.
46. Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y, Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis. Clin Chest Med 2004; 25: 593 - 613.