

# Akciğer Naklinde Geç Dönem Medikal Komplikasyonlar

## Late Medical Complications in Lung Transplantation

Dr. Esen KIYAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZET

Medikal veya cerrahi tedaviye yanıtız son dönem akciğer hastalığı olan uygun adaylar için akciğer nakli etkinliği kanıtlanmış bir tedavi seçeneğidir. Olguların önemli bir kısmında nakil sonrası erken ve geç dönemde sıklıkla immünsüpresif ilaçlarla ilişkili infeksiyonlar ve infeksiyon dışı medikal komplikasyonlar gelişir. Geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar sağ kalımı azaltır. Bu nedenle bu komplikasyonların bilinmesi, değerlendirilmesi ve etkin tedavisi önemlidir. Bu yazıda akciğer naklinden sonra geç dönemde ortaya çıkan medikal komplikasyonlardan bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer nakli, komplikasyonlar, sağ kalım, geç dönem.

### SUMMARY

Lung transplantation is a proven treatment option for appropriate candidates with end-stage lung disease who do not respond to medical or surgical treatment. A significant number of patients develop early and late postoperative infectious and non-infectious complications, frequently associated with immunosuppressive drugs. Late complications may reduce survival. Therefore, it is important to know, evaluate and effectively treat these complications. In this article, late medical complications after lung transplantation will be discussed.

**Keywords:** Lung transplantation, complications, survival, late period.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Esen KIYAN  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul  
e-posta: kiyanesen@gmail.com  
DOI: 10.5152/gghs.2020.010

## Giriş

Nakil sonrası geç dönemde birçok sistemi etkileyen komplikasyonlar gelişebilir ve bu komplikasyonların önemli bir kısmı immünsüpresif tedavi ile ilişkilidir (Tablo 1)<sup>(1-3)</sup>. En sık görülen komplikasyonlar enfeksiyonlar, kronik allograft disfonksiyonu, hipertansiyon, diyabet, renal disfonksiyon, dislipidemi ve malignitelerdir. Yıllar içerisinde bu komplikasyonların sıklığı da belirgin olarak artmaktadır. Geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonların tedavi yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmiştir. Nakil sonrası uzun dönemde gelişen bu komplikasyonlardan alt başlıklar halinde bahsedilecektir.

## İnfeksiyonlar

İnfeksiyon nakil sonrası ilk bir ay içerisinde en önemli ikinci mortalite nedenidir. Birinci aydan sonra bir yıla kadar olan sürede ise birinci sıraya yükselir. Birinci yıldan sonra enfeksiyonlara bağlı mortalite azalır, ancak enfeksiyon greft disfonksiyonuna neden olduğu için önemini korumaya devam eder<sup>(4)</sup>. Yoğun immünsüpresif tedavi, azalan öksürük refleksi, bozulan mukosilyer aktivite, bronşiyal dolaşımın bozul-

ması, lenfatik drenajın bozulması ve akciğerin hava ile direkt ilişkisi enfeksiyon riskini artırır.

Nakil sonrası ilk bir ay bakteriyel enfeksiyonlar sıktır. Birinci ay ile altıncı aylar arasında oportunistik enfeksiyonlar ve latent enfeksiyonların aktivasyonları sıktır. İmmünsüpresif tedavi dozu bu dönemde yüksek olduğu için *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, Sitomegalovirüs, Mikobakterium tüberkülozis gibi enfeksiyonlar bu dönemde daha sık görülür. Altıncı aydan sonra immünsüpresif ilaçların dozları azaltıldığı için ve kan düzeyleri daha stabil olduğu için bakteriyel enfeksiyonlar yine ilk sıraya yerleşir ve toplum kökenli enfeksiyonlar ön plana çıkar<sup>(5)</sup>.

Bakteriyel pnömoniler en sık enfeksiyonlardır. İlk bir yılda, özellikle ilk bir ayda, oldukça sıktırlar. Viral pnömoniler ise daha azdır ve herhangi bir dönemde gelişebilir. Sitomegalovirüs (CMV) en sık saptanan oportunistik enfeksiyondur<sup>(5)</sup>. Nakilden sonraki ilk altı ayda sıktır. Seropozitif donör ve seronegatif alıcıda risk yüksektir. Alıcı seropozitif ise latent enfeksiyonun aktivasyonu ile sekonder enfeksiyon gelişir. İnfekte olgu yakınmasız olabileceği gibi fulminan bir tablo da gelişebilir. Retinit, hepatit gibi ekstrapulmo-

**Tablo 1. Akciğer nakli sonrasında geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar<sup>(2)</sup>.**

Enfeksiyonlar	Bakteriyel, viral (özellikle CMV), fungal (özellikle aspergillus), tipik/atipik mikobakteri ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar
Gastrointestinal ve hepatik komplikasyonlar	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, gatrik ülser, gastrit, gastrointestinal motilite bozukluğu, GÖR, özofajit (viral veya fungal), CMV enfeksiyonu, kanser, kolon perforasyonu, distal intestinal obstrüksiyon, pnömatozis intestinalis, pnömoperitonium, gastroparezis, pankreatit, pseudomembranöz kolit, divertikülit, hepatit (viral veya ilaçlarla ilişkili)
Hematolojik komplikasyonlar	Anemi, lökopeni, trombositopeni, hipogammoglobulinemi, trombotik mikroanjyopati, hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura
Kardiyovasküler komplikasyonlar	Aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, perikardit, venöz tromboembolizm, pulmoner arter stenozu
Renal komplikasyonlar	KNİ ilişkili böbrek yetmezliği, hemolitik üremik sendrom
Nörolojik komplikasyonlar	Baş ağrısı, epilepsi, konfüzyon, kognitif fonksiyon bozukluğu, psikoz, halüsinasyon, parestezi, stroke, tremor, periferik nöropati,
Onkolojik komplikasyonlar	Lenfoma dışı kanserler (özellikle deri ve akciğer), NSLPH
Endokrinolojik/Metabolik komplikasyonlar	Obezite, diyabet, osteopeni/osteoporoz, dislipidemi
Kas-iskelet sistemi komplikasyonları	Femur başı avasküler nekroz, steroid miyopatisi, miyozit, rabdomiyoliz, diyafram disfonksiyonu/paralizisi
Psikiyatrik komplikasyonlar	Anksiyete, depresyon
Allogreft komplikasyonları	Akut rejeksiyonlar, BOS ve RAS
Plevra komplikasyonları	Pnömotoraks, bronkoplevral fistül, plörezi, hemotoraks, şilotoraks
Diğer	İlaçla ilişkili pulmoner toksisite (mTOR inhibitörlerine bağlı pnömonitis)
GÖR: Gastroözofageal reflü, KNİ: Kalsinörin inhibitörü, BOS: Bronhiyolitisi obliterans sendromu, RAS: Restriktif allograft sendromu, NSLPH: Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık.	

**Tablo 2. Akciğer nakli sonrasında sık görülen komplikasyonlarda tedavi yaklaşımı<sup>(2)</sup>.**

Osteoporoz	Sigara ve alkolü bırakmak, egzersiz, D vitamini ve kalsiyum, bifosfonat tedavisi
Dislipidemi	Fiziksel aktivite, diyet, statinler * Statinlerin KNİ ile kullanımı miyopati/miyozit/miyalji ve rabdomiyoliz yapabilir. Bu nedenle düşük dozda başlanmalıdır. Pravastatin ve Fluvastatin KNİ etkileşimi açısından daha güvenlidir. Statinlerin miyozit riski diğer anti-lipidemikler ve makrolidlerle artar. Fibrat + statin ve niasin + KNİ kombinasyonlarından kaçınılmalıdır (karaciğer hasarı ve rabdomiyoliz riski)
Diyabet	Diyet, egzersiz, sulfonilüreazlar, insulin (oral tedavi ile iyi metabolik kontrol sağlanamaz ise) Biguanide kullanımından kaçınmın.
GÖR	H2 bloker veya proton pompa inhibitörü, fundoplikasyon
Hipertansiyon	Kilo vermek, egzersiz, tuz kısıtlaması, stres yönetimi, sigara ve alkolü bırakmak Kalsiyum kanal blokerleri (KKB), ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta-bloker * Diyabet ve kronik böbrek hastalığında ACE inhibitörü veya ARB'yi, yaşlılarda KKB tercih edin. Diltizem, verapamil ve nifedipin KNİ düzeyini artırır, amlodipin ise düzeyi etkilemez.
Böbrek yetmezliği + HT	KNİ kullanımını azaltma veya kesme denemesi (mTOR veya belatacept ile) KKB, ACE inhibitörü, ARB, diyaliz, böbrek nakli
KAD	Azitromisin (nötrofilik BOS'da haftada üç gün 1 x 250 mg), yeniden nakil
NSLPH	İmmünyüpresif tedaviyi azaltmak/kesmek, kemoterapi, cerrahi, radyoterapi, antiviral tedavi, IVIG, interferon alfa, Rituksimab
Kanser	İmmünyüpresif tedaviyi azaltmak, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi
KNİ: Kaslinörin inhibitörü, GÖR: Gastroözofageal reflü, KAD: Kronik allograft disfonksiyonu, BOS: Bronşiyolitisi obliterans sendromu, NSLPH: Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık.	

ner tutulumlar olabilir. En sık yakınmalar ateş, nefes darlığı ve öksürüktür. Tanıda bronkoskopik lavaj ve biyopsi önemlidir. Radyolojik olarak diffüz tutulum ön plandadır. Akciğer tomografisinde yaygın buzlu cam alanları, retiküler imaj, 1-3 mm nodüller, hatta yoğun konsolide alanlar olabilir. CMV enfeksiyonu akut ve kronik rejeksiyon riskini artırır. Bu nedenle nakil sonrası anti-viral profilaksi rutindir. Rutin profilaksiye rağmen CMV enfeksiyonu ilk bir yılda olguların 1/3'ünde gelişebilir<sup>(6)</sup>. Akciğer tomografisinde nodüller, konsolidasyon, kaviter lezyon ve buzlu cam izlenir. Serum ve BAL'da galaktomannan spesifitesi yüksek ancak tanı için sensitivitesi düşüktür. Bu nedenle kesin tanı için doku tanısı gerekir. Diğer herpes virüslerine bağlı enfeksiyonlar (herpes simplex ve varicella zoster virus) daha nadirdir. Epstein-Barr virüsü (EBV) nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık ile ilişkilidir. Diğer virüsler (rinovirus, respiratuar sinsitial virus, parainfluenza, influenza A and B, adenovirüs, ve H1N1) de nakil sonrası sorun yaratabilir.

Akciğer nakli sonrası fungal enfeksiyon riski diğer solid organ nakillerine göre daha siktir ve en sık etken *Aspergillus fumigatus*'dur<sup>(7)</sup>. Bu nedenle sistemik

azole, inhale antifungal veya bu ikisinin kombinasyonu rutin profilaksidir. Sistemik vorikonazol veya posakonazol tercih edilir. Hepatotoksisite ve ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Profilaksi süresi genellikle 6-12 ay arasındadır. Uzun süreli vorikonazol profilaksisinin deri kanseri riskini artırdığı unutulmamalıdır<sup>(8)</sup>. İn hale antifungal olarak genellikle lipozomal amfoterisin B tercih edilir ve bir-üç ay kadar kullanılır<sup>(5)</sup>. Pnömosistis jirovecii pnömonisi trimetoprim-sülfametaksazol profilaksisi ile azalmış olmakla birlikte diğer solid organ nakillerine göre akciğer nakli sonrasında daha siktir<sup>(9)</sup>. Profilaksi uygulanmayan olgularda risk çok yüksektir. Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarının (özellikle *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium intracellulare*) sıklığı da gidecek artmaktadır<sup>(10,11)</sup>.

### Kronik Allograft Disfonksiyonu (KAD)

Akciğer fonksiyonlarındaki düşüş en az üç hafta devam eder ve FEV<sub>1</sub> ve/veya FVC nakil sonrası en iyi değerlerin %90'ına ulaşamaz ise KAD şüphesi vardır. Tedaviye rağmen FEV<sub>1</sub> ve/veya FVC düşüşü devam eder ve en az üç hafta süre ile en iyi değerlerin %80'inin altında kalırsa KAD tanısı konur<sup>(12)</sup>. İki tipi vardır: Obstrüktif

fonksiyon kaybı ile giden tip Bronşiyolit Obliterans Sendromu (BOS) ve restriktif fonksiyon kaybı ile giden tip Restriktif Allograft Sendromu (RAS). Hangi tipte olursa olsun KAD ilk bir yıldan sonraki ölümlerin en sık nedenidir. Bazı merkezler alıcıyı KAD'dan korumak için azitromisin önermektedir<sup>(13)</sup>.

### Restriktif Allograft Sendromu (RAS)

Spirometrede progresif restriktif patern ve progresif fibrozis (üst zonlarda ve subplevral) ile seyredir<sup>(14)</sup>. Genellikle BOS ile birlikte, ancak sağ kalım BOS'dan daha kötüdür. Klinik seyir bazen yavaş olmakla birlikte genellikle hızlı progresyon şeklindedir<sup>(15)</sup>. Diffüz interstisyel patern, alt loblarda interstisyel patern, bronkoalveoler lavajda nötrofil, bronkoalveoler lavajda veya periferde eozinofili varlığında RAS'da sağ kalım oldukça düşüktür<sup>(16)</sup>.

### Bronşiyolit Obliterans Sendromu (BOS)

En sık görülen KAD tipidir. BOS uzun dönem takipte en sık ölüm nedenidir<sup>(17)</sup>. Özellikle idiopatik pulmoner fibrosis olgularında BOS diğer nakil nedenlerine göre daha erken gelişir. Bu durum İPF'de GÖR ve primer greft disfonksiyonunun daha sık olması ile ilişkili olabilir. Küçük havayollarında fibrotik skar (bronşiyolit obliterans) ve spirometrik ölçümde obstruktif patern (FEV<sub>1</sub>'de düşüş) ile karakterizedir. Tanı fizyolojik ve patolojik kriterlere dayanır. FEV<sub>1</sub>'de %20 ve üzeri azalma veya patolojik olarak bronşiyolit obliteransın gösterilmesi tanı için önemlidir. İlk bir yılda siktir. Uzun dönem sağ kalımı etkileyen en önemli komplikasyondur. Uluslararası Kalp Akciğer Nakli (IHLT) Derneğinin kayıt verilerine göre nakilden sonra ilk beş yılda alıcıların %48'inde ve 10 yılda %76'sında bronşiyolit obliterans veya bronşiyolit obliterans sendromu gelişiyor<sup>(18)</sup>.

Progresif hava yolu obstrüksiyonuna sekonder efor dispnesi, kuru öksürük, hırıltı ve subfebril ateş ana yakınmalardır. Bronkodilatörlere ve kortikosteroid yanıt zayıftır. BOS yavaş veya hızlı progresyon gösterebilir veya stabil seyredebilir. FEV<sub>1</sub>'e göre dört eyeye ayrılır.

Evre 0: FEV<sub>1</sub> > bazalin %80'i,

Evre 1: FEV<sub>1</sub> bazalin %66-80'i arasında,

Evre 2: FEV<sub>1</sub> bazalin %51-65'i arasında,

Evre 3: FEV<sub>1</sub> bazalin %50'si veya daha azı.

Tanı için yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) ve spirometrik ölçüm önemlidir. HRCT'de bronşektazi, septal kalınlaşmalar, hiperlusensi, pe-

ribronşiyal/perivasküler infiltrasyon ve mozaik patern dikkat çekicidir<sup>(19)</sup>. Mozaik patern ekspirasyon fazında daha belirginleşir. Difüzyon kapasitesi genellikle korunur veya hafif azalır. Geç dönemde gelişen BOS'un erken dönem BOS'dan farkı radyolojik bulgu olarak bronşektazi ve hiperinflasyonun olması, balgamda pseudomonasın üremesi, spirometrik ölçümde ağır obstrüksiyonun olması, istirahatte dispne ve produktif öksürüğün olması ve oskültasyonda rallerin olmasıdır.

BOS dışlanma teşhisidir. Reddetme, enfeksiyon, hava yolu stenozu, efüzyon, diyafragma fonksiyon bozukluğu gibi azalmış spirometrinin diğer bilinen nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Tanı için spirometrik ölçüm, radyolojik değerlendirme (HRCT) ve bronkoskopi birlikte kullanılmalıdır. Bronkoskopinin tanı için prediktif değeri zayıf olmakla birlikte bronkoalveoler lavaj ve uç biyopsi enfeksiyonları ve akut rejeksiyonu dışlamak için yapılmalıdır. BOS için en önemli risk faktörleri primer greft disfonksiyonu, akut hücrel rejeksiyon, lenfositik bronşiyolit, humoral rejeksiyon, gastro-özofageal reflü (GÖR), bronkoalveoler lavajda (BAL) nötrofil hakimiyeti, CMV enfeksiyonu, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Aspergillus fumigatus* kolonizasyonudur<sup>(19)</sup>. BOS'un erken tanınması agresif tedavi için önemlidir. Ancak BOS için güvenilir bir parametre yoktur. Etkin bir tedavi de yoktur.

IHLT, Amerikan Toraks ve Avrupa Solunum Derneklerinin ortak BOS tanı ve tedavisine yönelik rehberinde tedavi önerileri siklosporinden takrolimusa geçmek, azitromisin eklemek, reflü varsa cerrahi müdahale, tedaviye refrakter BOS için re-transplantasyon şeklindedir<sup>(19)</sup>. Rehber yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisi (> 30 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) önermemektedir. BOS genel olarak irreversible bir seyir göstermekle birlikte son çalışmalar olguların bir kısmının makrolide yanıt verdiğini göstermiştir<sup>(20,21)</sup>. Bu nedenle BOS'da azitromisin ilk basamak olarak önerilmektedir<sup>(19)</sup>. BOS için azitromisin kullananların ve özellikle BAL'da nötrofilisi olanların %35-40'ında klinik yanıt söz konusudur. Azitromisin haftada üç gün 1 x 250 mg ve en az üç ay önerilmektedir.

### Kardiyak Komplikasyonlar

Nakil sonrası beş yıllık hipertansiyon prevalansı %60'ın üzerindedir<sup>(22,23)</sup>. Anti-hipertansif ilaç seçerken kalsinörin inhibitörleri (KNİ) ile ilaç etkileşimi açısından dikkatli olunmalıdır. Kalsiyum kanal blokeri ilaç etkileşimi nedeni ile tercih edilmemelidir. Kullanılabilecek anti-hipertansifler amlodipine, ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleridir.

Proteinüri veya diyabet eşlik ediyorsa ACE inhibitörleri veya ARB tercih edilmelidir<sup>(3)</sup>. Aritmiler erken dönemde daha sıktır ve çoğunlukla atrial fibrilasyon şeklindedir<sup>(24,25)</sup>. Atrial aritmiler özellikle idiyopatik pulmoner fibrosiz (İPF) olgularında daha sıktır. Geç dönemde aritmi sıklığı daha azdır ve çoğunlukla flutter şeklindedir. Aritmi tedavisinde beta-bloker, amiodaron veya kalsiyum kanal blokeri tercih edilmelidir. Amiodaron ve kalsiyum kanal blokerleri ile KNİ etkileşimine dikkat edilmelidir. Geç dönemdeki aritmiler için ablasyon tedavisi gerekebilir. Geç dönemde en sık görülen diğer kardiyak komplikasyonlar koroner arter hastalığı ve konstriktif perikardittir.

### Renal Komplikasyonlar

Akciğer nakli sonrası hem erken dönemde hem de geç dönemde renal komplikasyonlar sıktır. Erken dönemde akut böbrek hasarı olurken kronik böbrek hasarı riski yıllar içerisinde belirgin şekilde artış gösterir. Bu durum hem morbiditeyi hem de mortaliteyi artırır<sup>(26)</sup>. Nakil öncesi hipertansiyonu olan alıcılarda kronik böbrek hastalığı riski yüksektir<sup>(27)</sup>. Preoperatif hipertansif olguların kabaca yarısında nakilden sonraki beş yıl içinde renal disfonksiyon gelişir<sup>(28)</sup>. İlk beş yılda olguların %5'inde kronik diyaliz veya böbrek nakli gereksinimi olurken bu oran ilk 10 yılda %12'ye çıkar<sup>(27,28)</sup>. Kronik diyaliz ihtiyacı birinci, beşinci ve 10. yıllarda sırası ile %3.8, %7.2 ve %7.9'dur<sup>(29)</sup>. Kronik böbrek yetmezliğinin bir kısmı diyalize veya böbrek nakline kadar gider<sup>(30)</sup>. Geç dönemde kronik böbrek hastalığı gelişiminden sorumlu en önemli faktörler kalsinörin inhibitörleri, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi. Ayrıca, ileri yaş, kadın cinsiyet, nakil öncesi renal disfonksiyon, KNİ dışında nefrotoksik diğer ilaçların kullanımı da renal komplikasyon gelişiminde önemlidir<sup>(31,32)</sup>. KNİ ilişkili renal hasar varlığında ilaçların dozlarını azaltmak veya kesmek gerekir. m-TOR inhibitörleri (sirolimus, evorolimus) KNİ yerine bir tedavi seçeneği olabilir. Ancak bu ilaçların da yara iyileşmesini olumsuz etkilediği ve glomerüler proteinüriye neden olabildikleri unutulmamalıdır.

### Diyabet

Diyabetik nakil alıcılarında nakil sonrası beş ve 10 yıllık mortalite yüksektir<sup>(33)</sup>. Nakil sonrası diyabet insidansı %30'un üzerindedir<sup>(34)</sup>. Kistik fibrozis (KF) olgularında bu oran %60'ın üzerine çıkmaktadır<sup>(35)</sup>. Diyabet insidansı yıllar içerisinde daha da artar. Risk faktörleri glukokortikoid kullanımı, kalsinörin inhibitörleri, obezite, ileri yaş, kistik fibrozisdir. Takrolimus kullananlarda risk siklosporin kullananlara göre daha fazladır<sup>(33)</sup>.

Nakil öncesi olan diyabet nakil sonrası steroid ve KNİ nedeni ile şiddetlenebilir. Bu nedenle açlık kan şekeri nakil sonrası ilk bir ayda haftalık, sonrasında üç ayda bir ve birinci yıldan sonra yıllık kontrol edilmelidir. Ülkemizde insülin türevlerine ek olarak, başlıca insülin salgılatıcı (sulfonilüreler ve meglitinidler), insülin duyarlılaştırıcı (biguanid ve tiazolidindion), insülinomimetik ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup antihiperглиsemik ilaç bulunmaktadır ([http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf)). Karaciğer ve böbrek disfonksiyonu olanlarda diyabet tedavisinde laktik asidoz riskini artıracığı için metformin tercih edilmemelidir. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörlerinin de diyabetik ketoasidoz ve infeksiyon açısından riskli olabileceği unutulmamalıdır<sup>(3)</sup>. Kan şekeri kontrol altına alınamayan olgularda insülin tercih edilmelidir. Diyet, egzersiz ve kilo kontrolü de tedavinin vazgeçilmez parçaları olmalıdır.

### Dislipidemi

Dislipidemi böbrek fonksiyonunu bozarak ve ciddi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olarak nakil sonrası süreçte sağ kalımı olumsuz etkiler<sup>(36)</sup>. Dislipidemik hastada birincil hedef LDL-Kolesteroldür. Kardiyovasküler risk düşük iken LDL-Kolesterol > 190 mg/dL ise, kardiyovasküler risk orta ve LDL-Kolesterol > 115 mg/dL ise, kardiyovasküler risk yüksek ve LDL-Kolesterol > 100 mg/dL ise veya kardiyovasküler risk çok yüksek ve LDL-Kolesterol > 70 mg/dL ise dislipidemi tedavisi başlanmalıdır. Ancak trigliserid düzeyi  $\geq$  500 mg/dL ise birincil hedef trigliserid olmalıdır. Trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin altına geldikten sonra yukarıda bahsedilen LDL-Kolesterol hedefleri sağlanmalıdır ([http://www.turkendokrin.org/files/LIPID\\_web.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/LIPID_web.pdf)). Dislipidemi tedavisinde ilk seçenek statinlerdir. Ancak statinlerin KNİ ile birlikte kullanımında rabdomiyoliz ve nefrotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Fluvastatin ve pravastatin daha güvenilir statinlerdir.

### Nakil Sonrası Lenfoproliferatif Hastalıklar (NSLPH)

NSLPH histopatolojik olarak dört alt gruba ayrılır: erken hiperplazik lezyonlar, polimorfik lezyonlar (poliklonal veya monoklonal), monomorfik lezyonlar ve klasik Hodgkin-lenfoma. Akciğer nakli sonrası NSLPH riski diğer solid organ nakillerine göre daha fazladır<sup>(37)</sup>. Nakil sonrası ilk bir yılda da sık olmakla birlikte daha sonraki yıllarda sıklığı giderek artar<sup>(38,39)</sup>. İlk bir yılda genellikle pulmoner tutulumla seyreden form sıktır. Akciğer dışı tutulumla seyredenler daha

geç dönemde ortaya çıkar. Olgular semptomsuz olabilir veya ateş, kilo kaybı, nefes darlığı, halsizlik olabilir. Soliter veya çok sayıda parankimal nodüller (1-2 mm'den 5 cm'ye kadar) sıktır. Mediastinal ve hiler lenfadenopati ve plevral efüzyon olabilir. Genellikle EBV re-aktivasyonu ile ilişkilidir, ancak son yıllarda EBV ilişkisiz olgularda artış vardır<sup>(40)</sup>. Nakil sonrası PCR ile EBV DNA yükünün takibi önemlidir. Risk EBV seronegatif olgularda yüksektir ve gençlerde daha sıktır. Bu nedenle NSLPH kistik fibrozis olgularında daha sık görülür<sup>(41)</sup>. Alıcının yaşı ve nakil sonrası geçen süre hastalık gelişimini etkilemektedir. Seronegatif alıcıda primer EBV enfeksiyonu, primer CMV enfeksiyonu, sık rejeksiyonlar ve indüksiyon tedavisi ilk bir yılda NSLPH riskini artırmaktadır. Yüksek doz immünesüpresif tedavi, alıcı yaşının yüksek olması ve erkek cinsiyet ise birinci yıldan sonraki hastalık gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Yoğun İS tedavi de NSLPH için önemli bir risk faktörüdür. mTOR inhibitörü (sirolimus, everolimus) kullanımı da riski azaltabilir, arttırmıyor. Tedavi yaklaşımı immünesüpresif dozunu azaltmak veya kesmek, anti-viral ajan eklemek, rituximab, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonudur<sup>(42)</sup>.

### Kanser

Geç dönemdeki mortalitenin önemli nedenlerinden birisidir<sup>(18)</sup>. Akciğer kanseri üç şekilde gelişebilir: Çıkartılan akciğerde tesadüfen saptanan kanser (< %2), tek akciğer nakli sonrası alıcının kendi akciğerinde kanser gelişimi (%9) ve greftte kanser gelişimi (< %1)<sup>(43)</sup>. Takılan akciğerde primer kanser gelişimi daha nadirdir ve sıklıkla da bilateral nakil sonrası daha fazladır<sup>(44)</sup>. Akciğer nakli nedenleri arasında sigara ile ilişkili akciğer hastalıklarının olması (KOA ve İP gibi) nedeni ile tek akciğer nakli sonrası alıcının kendi akciğerinde kanser riski yüksektir<sup>(45)</sup>. Malignite prevalansı nakil sonrası yaşayanlarda yıllar içerisinde giderek artar<sup>(46)</sup>. Akciğer kanseri riski diğer solid organ nakillerine göre daha yüksektir<sup>(47)</sup>. Genetik faktörler, onkogenik viral enfeksiyonlar, İS ilaçlar, yaş, sigara kullanımı, genetik yatkınlık önemli risk faktörleridir. Dermatolojik maligniteler özellikle skuamöz hücreli karsinom ve bazal hücreli karsinom sıktır<sup>(48)</sup>. Varikozöz cilt kanseri için önemli bir risk faktörüdür<sup>(49)</sup>. Bu nedenle olguların belli aralıklarla cildiye poliklinik kontrolleri yapılmalıdır. m-TOR inhibitörleri, (sirolimus ve everolimus) antineoplastik özellikleri nedeniyle kanser riskini azaltmaktadır<sup>(50)</sup>. Akciğer nakli sonrası diğer solid organ nakillerine göre akciğer kanseri, ve lenfoproliferatif hastalıklar daha sıktır.

### Gastroözofageal Reflü (GÖR)

Son dönem akciğer hastalıklarının önemli bir kısmında, özellikle İPF'de gastro-özofageal reflü (GÖR) sıktır. GÖR kaynaklı semptomlar genellikle yoktur veya hafiftir<sup>(51,52)</sup>. GÖR erken greft hasarı için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle nakil öncesi adaylar GÖR açısından rutin olarak değerlendirilmeli ve gerekiyorsa anti-reflü tedavi uygulanmalıdır<sup>(53,54)</sup>. Nakil sonrası GÖR sıklığı daha da artar ve bunun nedenleri immünesüpresif tedavi, intratorasik basınç değişikliği, mide boşalımında gecikme ve vagal sinir hasarıdır<sup>(55)</sup>. Nakil sonrası olgular asemptomatik olsalar bile GÖR açısından rutin olarak değerlendirilmelidirler. Bronkoalveoler lavajda pepsin bakılması tanıda yardımcı olabilir<sup>(56)</sup>. GÖR ile BOS arasında güçlü bir ilişki olduğu için semptomatik GÖR varlığında Nissen fundoplikasyonu yapılmalıdır<sup>(57)</sup>.

### Osteoporoz

Nakil noktasına gelmiş son dönem akciğer hastalıklarında osteoporoz ve bununla ilişkili fraktürler sıktır<sup>(58,59)</sup>. Akciğer nakli sonrasında osteoporoz ve bununla ilişkili kırık riski diğer organ nakillerine göre daha sıktır<sup>(60)</sup>. Nakil sonrasında kortikosteroid kullanımı, fiziksel aktivitenin azalması ve komorbiditeler osteopeni/osteoporoz sıklığı daha da artırır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin "Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi" kılavuzunda nakil öncesi ve sonrasında olguların DXA, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon ve 25(OH)D düzeyleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir (<http://www.turkendokrin.org/files/web.pdf>). Nakilden önce ve sonra 1500-2000 IU/gün D vitamini ve 1200-1500 mg/gün kalsiyum rutin olarak verilmelidir. Nakil öncesinde osteoporozu veya kırığı olan olgularda bifosfonat da tedaviye eklenmelidir. Şiddetli osteoporozu olanlarda (T skoru  $\leq$  -3.5 ve kırık olmayan ya da T skoru  $\leq$  -2.5 ve kırığı olan) veya bifosfonatı tolere edemeyenlerde veya bu tedavi altında kırık gelişenlerde Teriparatid (rekombinan human paratiroid hormone) tercih edilmelidir.

### Anksiyete ve Depresyon

Akciğer nakil adaylarında depresyon ve anksiyete sıktır<sup>(61)</sup>. Nakil sonrası anksiyete ve depresyonun hem sıklığı hem de şiddeti artabilir. Bu durum tedaviye uyumu da olumsuz etkileyebilir. Mevcut çalışmaların çoğunda nakil sonrası depresyonun mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir<sup>(62,63)</sup>. Bu nedenle olgular bu açıdan değerlendirilmeli ve gerekiyorsa psikiyatri kliniğine yönlendirilmelidirler.

## Venöz Tromboembolizm

Postoperatif erken dönemde daha sıktır ve üst ekstremité DVT sıklığı dikkat çekicidir<sup>(64,65)</sup>. Ancak takipte herhangi bir dönemde gelişebilir. VTE mortaliteyi artırdığı için postoperatif profilaksi rutin olarak uygulanır. Sirolimus kullanımının VTE riskini artırabileceği unutulmamalıdır<sup>(66)</sup>. Tedavi klasik VTE tedavisi ile aynıdır.

## Alıcının Kendi Akciğerine Ait Komplikasyonlar

Tek akciğer nakli sonrasında alıcının kendi akciğerinde geç dönemde gelişebilecek en sık komplikasyonlar enfeksiyon, pnömotoraks, primer akciğer kanseri ve primer hastalığın progresyonudur.

## Primer Hastalığın Nüksü

Nakil sonrası allograftta primer hastalık nüks edebilir. Nüks gelişen hastalıklar sarkoidoz, LAM, pulmoner alveoler proteinosis, Langerhans hücreli histiositosis, Bronkoalveoler karsinom, alfa-1 antitripsin eksikliği, pulmoner veno-oklüziv hastalık, idiopatik pulmoner hemosiderosis, deskumatif interstisyel pnömoni, diffüz panbronşiolitdir. En sık nüks gelişen durum sarkoidozdur.

## Graft Versus Host Hastalığı (GVHH)

Hematopoetik kök hücre nakli sonrasında sık olan bu durum akciğer nakli sonrası nadirdir. Karaciğer, kemik iliği, deri ve gastrointestinal sistem disfonksiyonu ile seyreder. Deri döküntüleri, ciddi sitopeni, kolestatik hepatit, gastroenterit ve ateş tipiktir. Akciğer nakli sonrası gelişen GVHH'de mortalite yüksektir<sup>(67)</sup>.

## İlaç Sekonder Pulmoner Toksikite

Sirolimus ve evorolimus ilaç akciğerine neden olabilir<sup>(68)</sup>. Dispne, kuru öksürük, hipoksemi ve bilateral interstisyel veya alveoler opasiteler ve bazen nodüller tutulum ayırıcı tanıda ilaç akciğerini de düşündürmelidir. BAL'da lenfositik alveolit veya alveoler hemoraji saptanabilir. Histopatolojik olarak bronşiolitis obliterans organize pnömoni veya interstisyel lenfositik infiltrasyon ve bazen de alveoler hemoraji saptanabilir.

## Plevral Efüzyon

Erken postoperatif dönemde daha sıktır, ancak geç dönemde de gelişebilir. Erken dönemdeki plörezi kalıcı ise şilotoraks ayırıcı tanıda yer almalıdır. Geç dönemde ortaya çıkan efüzyonlarda enfeksiyonlar, akut rejeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli ve malignansi düşünülmelidir.

## Nörolojik Komplikasyonlar

Nörolojik komplikasyonlar sıklıkla immünsüpresif ilaçlara sekonder gelişir. En sık görülenler baş ağrısı, tremor, periferik nöropati, miyopati, nöbet ve serebrovasküler olaylardır.

## KAYNAKLAR

1. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. CHEST 2011; 139: 402-11.
2. Bağ R, Kıyan E. İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Akciğer Transplantasyonu. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2017; 5: 72-92.
3. Adegunsoye A, Strek ME, Garrity E, Guzy R, Bag R. Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient. CHEST 2017; 152: 150-64.
4. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart- Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. J Heart Lung Transplant 2016; 35: 1170-84.
5. Nosotti M, Tarsia P, Morlacchi LC. Infections after lung transplantation. J Thorac Dis 2018; 10: 3849-68.
6. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-11.
7. Feist A, Lee R, Osborne S, Lane J, Yung G. Increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients taking long-term voriconazole. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 1177-81.
8. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. Transplantation 2013; 96: 333-60.
9. Martin SI, Fishman JA. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. Am J Transplant 2013; 13: 272-79.
10. Jankovic Makek M, Pavlisa G, Jakopovic M, et al. Early onset of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease contributes to the lethal outcome in lung transplant recipients: report of two cases and review of the literature. Transpl Infect Dis 2016; 18: 112-9.
11. Longworth SA, Vinnard C, Lee I, et al. Risk factors for nontuberculous mycobacterial infections in solid organ transplant recipients: A case-control study. Transpl Infect Dis 2014; 16: 76-83.
12. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 127-33.
13. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, et al. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. Am J Transplant 2016; 16: 254-61.
14. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 735-42.

15. Dubbeldam A, Barthels C, Coolen J, et al. Restrictive allograft syndrome after lung transplantation: new radiological insights. *Eur Radiol* 2017; 27: 2810-17.
16. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1078-84.
17. Weigt SS, Der Hovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, 3rd, Belperio JA. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 336-51.
18. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1169-83.
19. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479-503.
20. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011; 37: 164-72.
21. Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax* 2015; 70: 442-50.
22. Vanderghelynst A, Van de Borne P, Melot C, Preumont N, Knoop C, Leeman M. High prevalence of nocturnal arterial hypertension and non-dipping in lung transplant recipients. *Acta Cardiol* 2010; 65: 395-400.
23. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 965-78.
24. Roukoz H, Benditt DG. Atrial arrhythmias after lung transplantation. *Trends Cardiovasc Med* 2018; 28: 53-61.
25. Jesel L, Barraud J, Lim HS, et al. Early and late atrial arrhythmias after lung transplantation -Incidence, Predictive Factors and Impact on Mortality. *Circ J* 2017; 81: 660-67.
26. Puttarajappa CM, Bernarda JF, Kellum JA. Renal complications following lung transplantation and heart transplantation. *Crit Care Clin* 2019; 35: 61-73.
27. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-40.
28. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult heart transplantation report-2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 1037-46.
29. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-fourth adult and heart-lung transplantation report 2017; focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 1047-59.
30. Mason DP, Solovera-Rozas M, Feng J, et al. Dialysis after lung transplantation: prevalence, risk factors and outcome. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26: 1155-62.
31. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Goss CH. Risk of Post-Lung Transplant Renal Dysfunction in Adults With Cystic Fibrosis. *CHEST* 2012; 142: 185-91
32. Paradela de la Morena M, De La Torre Bravos M, Prado RF, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment. *Transplant Proc* 2010; 42 :3217-9.
33. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2919-25.
34. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med* 2012; 29: e159-62.
35. Hofer M, Schmid C, Benden C, et al. Diabetes mellitus and survival in cystic fibrosis patients after lung transplantation. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 131-36.
36. Wenger U, Cottini SR, Noll G, et al. Pretransplant dyslipidaemia determines outcome in lung transplant recipients. *Lipids Health Dis* 2013; 12: 53.
37. Nagle SJ, Reshef R, Tsai DE. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 771-83.
38. Baldanti F, Rognoni V, Cascina A, Oggionni T, Tinelli C, Meloni F. Post-transplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus DNAemia in a cohort of lung transplant recipients. *Virology* 2011; 8: 421.
39. Muchtar E, Kramer MR, Vidal L, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients: a 15-year single institution experience. *Transplantation* 2013; 96: 657-63.
40. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant* 2015; 15: 2665-73.
41. Lowery EM, Adams W, Grim SA, et al. Increased risk of PTLD in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017; 16: 727-34.
42. Nagle SJ, Reshef R, Tsai DE. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med* 2017; 38: 771-83.
43. Olland AB, Falcoz PE, Santelmo N, Kessler R, Massard G. Primary lung cancer in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 362-71.
44. Grewal AS, Padera RF, Boukedes S, et al. Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients. *Respir Med* 2015; 109: 427-39.
45. Van Raemdonck D, Vos R, Yserbyt J, et al. Lung cancer: a rare indication for, but frequent complication after lung transplantation. *J Thorac Dis* 2016; 8: S915-24.
46. Magruder JT, Crawford TC, Grimm JC, et al. Risk Factors for De Novo Malignancy Following Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 227-38.



47. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891-1901.
48. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 263-79.
49. Kolaitis NA, Duffy E, Zhang A, et al. Voriconazole increases the risk for cutaneous squamous cell carcinoma after lung transplantation. *Transplant Int* 2017; 30: 41-8.
50. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation*. 2005; 80: 883-89.
51. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al.: High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal* 2006; 27: 136-42.
52. Wood RK: Esophageal Dysmotility, Gastro-esophageal Reflux Disease, and Lung Transplantation: What Is the Evidence? *Curr Gastroenterol Rep* 2015; 17: 48.
53. Kulkarni T, Willoughby J, Acosta Lara Mdel P, et al. A bundled care approach to patients with idiopathic pulmonary fibrosis improves transplant-free survival. *Respir Med* 2016; 115: 33-8.
54. Lo WK, Goldberg HJ, Wee J, Fisichella PM, Chan WW. Both Pre-Transplant and Early Post-Transplant Antireflux Surgery Prevent Development of Early Allograft Injury After Lung Transplantation. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 111-8.
55. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant* 2006; 6: 1930-8.
56. Fisichella PM, Davis CS, Lowery E, Ramirez L, Gamelli RL, Kovacs EJ. Aspiration, localized pulmonary inflammation, and predictors of early-onset bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 90-100.
57. Hartwig MG, Anderson DJ, Onaitis MW, et al. Fundoplication after lung transplantation prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 462-8.
58. Caffarelli C, Gonnelli S, Tomai Pitinca MD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis a rare disease with severe bone fragility. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 1087-94.
59. Balci MK, Ari E, Vayvada M, et al. Osteoporosis in Lung Transplantation Candidates: Association With 6-minute Walking Test and Body Mass Index. *Transplant Proc* 2016; 48: 2147-51.
60. Yu TM, Lin CL, Chang SN, Sung FC, Huang ST, Kao CH: Osteoporosis and fractures after solid organ transplantation: a nationwide population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 888-95.
61. Soyseth TS, Lund MB, Bjortuft O, et al. Psychiatric disorders and psychological distress in patients undergoing evaluation for lung transplantation: a national cohort study. *Gen Hosp Psychiatry* 2016; 42: 67-73.
62. Smith PJ, Blumenthal JA, Trulock EP, et al. Psychosocial Predictors of Mortality Following Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2016; 16: 271-7.
63. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, et al. Depression and Anxiety as Risk Factors for Morbidity and Mortality After Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2015; 100: 988-1003.
64. Evans CF, Iacono AT, Sanchez PG, et al. Venous Thromboembolic Complications of Lung Transplantation: A Contemporary Single-Institution Review. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 2033-9.
65. Ribeiro Neto ML, Budev M, Culver DA, et al. Venous Thromboembolism After Adult Lung Transplantation: A Frequent Event Associated With Lower Survival. *Transplantation* 2018; 102: 681-87.
66. Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 175-81.
67. Luckraz H, Zagolin M, McNeil K, Wallwork J. Graft-versus-host disease in lung transplantation: 4 case reports and literature review. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 691-7.
68. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 2004; 77: 1215-20.