

Bölüm 12: Göğüs Hastalıkları İle İlişkili Cerrahi Durumlar

Bölüm Editörü: Elif Babaoğlu

Preoperatif Pulmoner Değerlendirme <i>Berna Akıncı Özyürek, Sevinç Sarınc Ulaşlı</i>	İ1-İ15
Cerrahi Yapılan Hastada Akut Solunum Yetmezliğine Yaklaşım <i>Aslıhan Gürün Kaya, Akın Kaya</i>	İ16-İ25
Toraks Travmaları <i>Burcu Ancın, Erkan Dikmen</i>	İ26-İ56
Akciğer Naklinde Endikasyon ve Kontrendikasyonlar: Kimler Aday? <i>Dorina Esendağlı, Elif Küpeli</i>	İ57-İ70
Akciğer Naklinde Donör Değerlendirmesi ve Harvesting <i>Furkan Şahin, Muhammed Sayan, Erdal Yekeler</i>	İ71-İ88
Akciğer Nakli Anesteziinde Güncel Yaklaşımlar <i>Sema Turan, Hülya Yiğit Özay</i>	İ89-İ99
Akciğer Naklinde Cerrahi Teknikler <i>Mahmut Subaşı, Erdal Yekeler</i>	İ100-İ113
Akciğer Nakli ve Cerrahi Komplikasyonlar <i>Mustafa Vayvada, Erman Bağatur Öztürk, A. Erdal Taşçı</i>	İ114-İ119
Akciğer Naklinde Akut ve Kronik Rejeksiyonlar <i>Murat Ersin Çardak, Ertan Sarıbaş, Ahmet Erdal Taşçı</i>	İ120-İ142
Akciğer Nakli Alıcısında Uzun Dönem Takip ve Medikal Komplikasyonlar <i>Sinan Türkkın, Fatmanur Çelik Başaran, Nilgün Yılmaz Demirci, Erdal Yekeler</i>	İ143-İ168
Akciğer Naklinde İmmüsupresif Tedavi <i>Pervin Korkmaz Ekren, Ali Özdil</i>	İ169-İ178

Preoperatif Pulmoner Değerlendirme

Berna Akıncı Özyürek
Sevinç Sarınc Ulaşlı

Preoperatif pulmoner değerlendirme ile varolan hastalığın tedavisinin düzenlenmesi, daha önce tanımlanmamış eşlik eden hastalığın tanısının konulması, postoperatif pulmoner komplikasyonlar için risk faktörlerinin belirlenmesi, preoperatif medikal durumun en iyi hale getirilmesi ve preoperatif takımın bir parçası olarak anestezi uzmanı ve operasyonu uygulayacak olan cerrahla beraber çalışma sağlanabilmesi hedeflenmektedir. Doğru yapılmış bir preoperatif değerlendirme ile hastanın en az riskle opere edilmesi sağlanacaktır.

Preoperatif Pulmoner Değerlendirmenin Önemi

Majör cerrahi girişim, hastada ölçülebilir pulmoner fizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Komplikasyonlar fizyolojik değişikliklere, hastanın ve girişimin özelliklerine göre ortaya çıkmaktadır. Toraks ve üst abdomen cerrahi girişimlerinde akciğer değişiklikleri 2 hafta veya daha fazla sürmektedir.

Postoperatif pulmoner komplikasyon klinik olarak anlamlı olan ve klinik seyri olumsuz etkileyen durum olarak tanımlanmaktadır. Postoperatif pulmoner komplikasyonlar mortalite ve morbiditeyi olumsuz etkiler, özellikle postoperatif 1. haftada risk yüksektir. Hastaneye yatış süresini uzatır, yoğun bakım gereksinimi oluşturabilir, total sağlık harcamalarını artırır. Ciddiyet derecesine göre %6-80 arasında görülür. Bu durumlar (1);

- Atelektazi
- İnfeksiyonlar (bronşit ve pnömoni)

- Solunum yetmezliği (cerrahiden 48 saat sonra mekanik ventilasyon ihtiyacının devam etmesi veya planlanmamış reentübasyon)
- Hipoksemi
- Altta yatan astım veya KOAH gibi bir hastalığın alevlenmesi

Yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık yapılan cerrahi operasyonlarda 1 milyondan fazla postoperatif komplikasyon görülmekte, 46200 ölüm ve 4.8 milyon ek gün hastane yatışı olmaktadır (2).

Fernandez-Bustamante ve ark. (3) tarafından yapılan 1202 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada da en sık görülen postoperatif pulmoner komplikasyonlar **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Perioperatif Pulmoner Fizyoloji: Perioperatif dönemde ortaya çıkan mortalite ve morbiditenin %70-80'i solunum fonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir (4). Genel anestezi; kullanılan ilaçlar (intravenöz veya inhalasyon) ve ventilasyon modlarından bağımsız olarak atelektaziye destekler. Genel anestezi sırasında akciğerlerin yaklaşık %15-20'sinde atelektazi gelişir (5). Postoperatif dönemde de atelektazi devam edebilir. Bu ilaçlara bağlı olarak solunum kas tonusunda azalma görülür. Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalır. Diyafragma hem supin hem pron pozisyonda yukarıya doğru yer değiştirir. Hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon yanıtının inhibisyonuna bağlı olarak ventilasyon/perfüzyon dengesi bozulur, öksürük refleksi baskılanır ve

Tablo 1: Postoperatif pulmoner komplikasyonlar (3)	
Komplikasyon	Yüzde
Pnömoni	1.8 (22)
Atelektazi	17.1 (206)
Pnömotoraks	0.3 (4)
Plevral Efüzyon	9.7 (116)
Bronkospazm	1.1 (13)
ARDS	0.2 (2)
1 günden uzun süren O₂ tedavisi	
Nazal kanülle O ₂	19.36 (235)
Yüz maskesi ile O ₂	1 (12)
NIMV	3.8 (46)
Reentübasyon + mekanik ventilasyon	1.7 (21)
En az 1 postoperatif komplikasyon	33.4 (401)

mukosilyer klirenste bozulma görülür (6). Postoperatif 4-6 gün boyunca mukosilyer aktivite bozukluğu devam eder, bu durum da pulmoner komplikasyon riskini özellikle infeksiyon riskini artırır. İnhalasyon anesteziğine bağlı olarak hipoksi ve hiperkapniye olan cevap azalır. Cerrahi sonrası akciğer hacminde azalma postoperatif pulmoner komplikasyonların gelişmesine neden olan en önemli faktördür. Torasik ve üst abdominal cerrahi akciğer hacimlerinde restriksiyon neden olacak şekilde azalır. Vital kapasite cerrahiden en fazla etkilenen akciğer kapasitesidir. Vital kapasite yaklaşık %50-60 oranında düşer ve bu durum yaklaşık bir hafta devam eder. Bu düşüş özellikle obez bireylerde, nöromüsküler hastalığı olanlarda, diyafragma disfonksiyonu veya KOAH varlığında daha belirgindir (7). Fonksiyonel rezidüel kapasite yaklaşık %30 oranında azalır. Diyafram disfonksiyonu bu değişikliklere neden olur. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin kapanma hacminin altına düşmesi ile atelektazi, pnömoni ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu ortaya çıkar. Mikroatelektaziler perfüzyonu devam eden ancak ventile olmayan alanlara neden olur.

Tüm cerrahi yöntemler arasında üst abdominal cerrahi ve toraks cerrahisi en fazla postoperatif komplikasyonun görüldüğü cerrahilerdir (8). Kesi diyafragma ne kadar yakınsa postoperatif komplikasyon riski o kadar artar. Abdominal ve torasik cerrahi sonrası ortaya çıkan tidal hacimde azalma ve solunum sayısında artma komplikasyonların ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Ayrıca anestezi ilaçlarının uzamış etkisi ve postoperatif opioidler solunumu baskılar (**Tablo 2**).

Alt abdominal cerrahi de benzer değişikliklere daha az düzeyde neden olur. Ekstremitte cerrahilerinde akciğer hacimlerindeki azalma görülmez.

Pulmoner komplikasyonlar için risk faktörleri hasta ile ilişkili ve prosedürle ilişkili olmak üzere iki ana grupta özetlenebilir (1).

Hasta İlişkili Risk Faktörleri

Yaş: İleri yaş postoperatif pulmoner komplikasyonların görülmesinde bağımsız bir risk faktördür. İleri yaş ile birlikte sistemik hastalıklarda artış olması postoperatif pulmoner komplikasyon gelişme riskini artırmaktadır. Altmış yaş üzerinde her 10

Tablo 2: Cerrahi ile akciğer fonksiyonlarında görülen değişiklikler

Akciğer hacimlerinde azalma
Diyafram disfonksiyonu
Gaz değişiminde bozulma
Anestezinin uzamış etkisi veya postoperatif narkotiklere bağlı solunum depresyonu
Bozulmuş öksürük refleksi ve mukosilyer klirens

yılda bu risk giderek artar (1). Pulmoner komplikasyonların görülme durumu karşılaştırıldığında 80 yaş ve üstü hastalarda 50 yaş ve altı hastalara göre daha fazla pulmoner komplikasyon görülmüştür.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH): KOAH postoperatif komplikasyonlar için hasta ile ilişkili önemli bir risk faktörüdür. Önemli bir gözlemsel çalışmada KOAH'lı hastalarda postoperatif pnömoni, uzamış ventilasyon ve reentübasyon oranları sırası ile %6.5; %8.8 ve %5.5 olarak tespit edilmiştir (9). Komplikasyon gelişme riski preoperatif fonksiyonel kapasite ile ilişkilidir. $FEV_1 < \%50$ olanlarda komplikasyon gelişme riski daha yüksektir ve komplikasyonun prognozu daha kötüdür. KOAH olan hastalarda eğer FEV_1 vital kapasitenin %65'inden daha az veya $FEV_1 < 1.5$ L ise postoperatif uzamış ventilatör desteği gerekebilir (10).

Astım: Kontrol altında olan astımlı hastalar postoperatif pulmoner komplikasyonlar için ek risk taşımazlar. Kontrol altında olmayan semptomatik hastalarda acil operasyon gerektiği durumlarda hayatı tehdit eden ciddi bronkospazm gelişir.

Restriktif Akciğer Hastalıkları: Genel anestezi ve mekanik ventilasyon parankimal fibrotik akciğer hastalıklarında akut atak ve ARDS riskini artırır (11). Fonksiyonel kayba bağlı olarak postoperatif geç ekstübasyon sık görülür. Uzamış entübasyona bağlı infeksiyon riski artar.

Sigara: Kronik akciğer hastalığı olmayanlarda bile sigara içimine bağlı pulmoner komplikasyon riski artar. Sigara içenlerde risk %4.3 iken sigara içmeyenlerde %1.4' olarak bulunmuştur (12). Cerrahiden en az 8 hafta önce sigaranın bırakılması gerekmektedir. Warner ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada sigarayı operasyondan 8 hafta önce bırakan koroner bypass operasyonu geçiren hastalarda hala sigara içen hastalara göre pulmoner komplikasyon daha az (%14.5-%33) gelişmiştir (13). Operasyondan 4 hafta önce sigarayı bırakanlarda komplikasyon gelişme riski % 23 azalırken, 8 hafta önce bırakanlarda % 43 daha az görülmüştür (14). Yirmi paket yıl ve üzerinde sigara içmiş olanlarda postoperatif pulmoner komplikasyon riski daha yüksektir. Artan her paket/yıl riski daha da artmaktadır. Yapılan bir meta-analizde preoperatif sigara içimi ile morbidite, genel infeksiyon gelişimi, pulmoner ve nörolojik komplikasyon gelişimi ile yoğun bakım ünitesine yatış da artış görülürken; postoperatif mortalite, kardiyovasküler komplikasyon, kanama, anastomoz kaçağı ve allograft rejeksiyon riski arasında ilişki saptanmamıştır (15). Başka bir çalışmada ise aktif sigara içenler ile hiç içmemiş ya da operasyondan en az 1 yıl önce sigarayı

bırakmış kişiler postoperatif 1 aylık mortalite açısından karşılaştırılmış, aktif sigara içenlerde mortalite riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (16).

Obezite: Morbid obezitede görülen fizyolojik değişiklikler (akciğer hacimlerinde azalma, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, relatif hipoksemi vb) anestezi ile birlikte görülen benzer fizyolojik değişikliklerin artmasına neden olacağı ve pulmoner komplikasyon riskini arttırması beklenmesine rağmen obezitenin postoperatif pulmoner komplikasyonlar için anlamlı bir risk faktörü olmadığı çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite hipoventilasyon sendromu olan hastalarda postoperatif pozitif basınçlı ventilasyon desteği gerekebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. BMI ≥ 40 kg/m² olan hastalarda abdominal cerrahi sonrasında %30'lara kadar değişen oranda atelektazi ya da pnömoni görülebilir. Yine bu hastalarda BMI normal olan hastalara göre tromboemboli riski ve yara yeri enfeksiyon riski artmaktadır (17).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSA): Pulmoner ve diğer komplikasyonlar için risk faktörüdür. Anestezinin ve cerrahinin uyku yapısını değiştirmesi, ayrıca postoperatif narkotik ilaçların ventilatuar kemosensitiviteyi bozması ile postoperatif morbiditelerin bu hastalarda sık görülmesine neden olmaktadır. Perioperatif uygulanan anestezik ajanlar (sedatifler, anestezikler ve narkotik analjezikler), üst solunum yolu dilatör kas tonusunu azaltarak koruyucu refleks mekanizmaları engeller, santral solunum dürtüsü ve arousal mekanizmalarını inhibe ederek OSA'lı hastaların üst solunum yollarında ardi ardına kollapsa neden olur, üst solunum yolunun açıklığı korunamaz ve apne/hipopneye eğilim artar (18). Supin pozisyon da OSA'lı hastalarda üst solunum yollarında kollapsı kolaylaştırır. OSA'lı hastalar zor entübasyon adaydırlar. Cerrahiye hazırlanan hastaların yaklaşık %70'inde tanı almamış OSA bulunmaktadır (19). Cerrahi öncesi riskli hastalarda Berlin anketi ya da STOP-Bang anketi kullanılarak OSA taraması yapılabilir. Postoperatif dönemde hipoksemi, re-entübasyon, kardiyak aritmiler, akut koroner sendrom ve ani ölüm görülebilir (20).

Pulmoner Hipertansiyon: Pulmoner hipertansiyonun altta yatan etiyolojisinden bağımsız olarak pulmoner hipertansiyon varlığı cerrahi sonrası komplikasyon oranlarını arttırır. Ciddi hipoksemi, akut sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler ve ölümle sonuçlanabilen hemodinamik instabilite potansiyel komplikasyonlar arasındadır. Cerrahi endikasyon ve potansiyel riskler pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda tekrar değerlendirilmelidir. Sağ atriyum basıncı >77 mmHg olan ve preoperatif yapılan 6 dakika yürüme testinde <399 metre yürüyen hastalarda postoperatif mortalite ve morbidite riski daha yüksektir (21).

Kalp Yetmezliği: Kalp yetmezliği olan hastalarda KOAH'ı olan hastalara göre daha fazla postoperatif pulmoner komplikasyon görülmektedir (1). Goldman kardiyak risk indeksinin kardiyak komplikasyonların yanında pulmoner komplikasyonları da öngördüğü gösterilmiştir.

Genel Sağlık Durumu: Fonksiyonel bağımlılık pulmoner komplikasyon riskini artırır. Anestezi pratiğinde rutin olarak kullanılan fiziksel durum sınıflandırma sistemi Amerikan Anestezi Derneği (ASA) tarafından modifiye edilen ASA sınıflamasıdır (Tablo 3). ASA sınıflaması anestezi alacak olan hastaları fiziksel durumlarına göre kategorize ederek perioperatif risk tahmini için kullanılmaktadır.

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu: Mevcut veya yakın zamanda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu durumunun pulmoner komplikasyonlar için risk olup olmadığı konusundaki veriler sınırlıdır. Postoperatif dönemde laringospazm, bronkos-pazm, pnömoni, desaturasyon ve atelektazi gibi komplikasyonlar gelişebilir. Elektif bir cerrahi planlanıyorsa bu durumda olan hastalarda cerrahiye ertelemek uygun bir yaklaşım olacaktır.

Tablo 3: ASA Fiziksel Durum Skalası

Sınıf/Fiziksel Durum
1 Sağlıklı hasta Örnek: Fıtık ameliyatı yapılacak olan sağlıklı genç hasta
2 Cerrahi olarak tedavi edilecek olan veya herhangi bir başka sistemik hastalık, fonksiyonel kısıtlama yok Örnek: Hafif diyabet, kontrol altında hipertansiyon, sigara anamnezi
3 Ciddi sistemik hastalık, fonksiyonel kısıtlama var Örnek: Egzersiz kapasitesi kısıtlı iskemik kalp hastası, egzersiz dispnesi olan KOAH hastası
4 Hayati tehdit eden ve fonksiyonları ciddi olarak kısıtlayan sistemik hastalık Örnek: İstirahat dispnesi olan KOAH, ileri kronik böbrek, karaciğer yetmezliği
5 Ameliyat olsun veya olmasın, 24 saat içinde öleceği düşünülen hasta Örnek: Abdominal anevrizma rüptürü, masif pulmoner emboli, artmış kafa içi basıncı ile beraber olan kafa travması
6 Organ donörü olarak transplantasyon bekleyen, beyin ölümü gerçekleşmiş hastalar E: Acil operasyon. Yukarıda açıklanan sınıflamadaki hastalar acil operasyona alınacak ise sonuna E harfi eklenir (2E gibi)

Metabolik ve Beslenme İlişkili Faktörler: Malnütrisyon hipoksiye ventilatuar yanıtı bozar, diyafram kas fonksiyonunu azaltır, hücrel ve humoral immüniteyi bozar ve akciğerin elastik özelliklerinde değişikliklere yol açar. Ayrıca ekspiratuar kas güçsüzlüğü ve artmış postoperatif komplikasyonlarla ilişkilidir. VKİ 20 altında olan hastalarda postoperatif mortalite, serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, renal yetmezlik ve pnömoni riskinde artış saptanmıştır. Hipoalbuminemik hastalarda postoperatif infeksiyon riskinin arttığı görülmüştür (22).

Postoperatif solunum yetmezliği için iki metabolik risk faktörü tanımlanmıştır. Albumin düzeyinin 3 g/dL altında olması ve BUN değerinin 30 mg/dL üzerinde olması postoperatif solunum yetmezliği tahmininde kullanılmaktadır. Son 6 ay içerisinde 10 kg ve üstü kilo kaybı olan postoperatif komplikasyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (23).

Kronik Böbrek Yetmezliği: Kan üre düzeyinin ≥ 21 mg/dl olması postoperatif pulmoner komplikasyon riskini artırır. Preoperatif kreatinin değeri ≥ 1.5 mg/dl olan hastalarda postoperatif solunum yetmezliği riski artar (24).

Prosedür İlişkili Risk Faktörleri

Cerrahi Alan: İnsizyonun diyaframa olan mesafesi arttıkça komplikasyon insidansı azalır. Toraks ve üst abdomen cerrahisinde postoperatif pulmoner komplikasyon oranı alt abdomen ve diğer tüm prosedürlere göre anlamlı ölçüde daha yüksektir. Büyük damar cerrahisi, abdominal aort anevrizma rüptürü, baş-boyun ve nörolojik cerrahi operasyonlarda da postoperatif pulmoner komplikasyon riski artmıştır (24).

Cerrahinin Süresi: Cerrahi süresi 3-4 saatin üzerine çıktığında pulmoner komplikasyon riski artmaktadır.

Anestezi Tipi: Genel anestezinin epidural veya spinal anestezie göre pulmoner komplikasyonlarda anlamlı artışa neden olduğu gözlemlense de bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Bölgesel sinir blokajı yüksek riskli hastalarda akılda tutulmalıdır. Anestezie bağlı solunum yollarında ortaya çıkan değişiklikler **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Nöromusküler Blokaj Tipi: Rezidüel nöromusküler blokaj diyafragma disfonksiyonu, mukosilyer klirensin bozulmasına dolayısıyla postoperatif komplikasyonlara katkıda bulunabilir. Panküronyum uzun etkili ajan olması nedeni ile diğer kısa etkili

Tablo 4: Anestezinin respiratuar sistem üzerine etkisi (11)

1- Akciğer parankimi: Akciğer volümlerinde azalma Kapanma hacminde artış Akciğer kompliyasında azalma Ventilasyon işinde artma
2- Havayolları: Bronkodilatasyon (inhale ajanlar ile) Bronkokonstrüksiyon Mukosilyer klirenste azalma
3- Solunum kontrolü: Hiperkapniye solunum yanıtında azalma Hipoksi Asidoz
4- Pulmoner dolaşım: Hipoksiye bağlı refleks vazokonstrüksiyonda azalma (inhale ajanlar)
5- Gaz değişimi: Alveole-arteriyal gradiyentte artış Ventilasyon/perfüzyon oranında değişiklik
6- İmmün sistem: Alveoler bakterisidal aktivitede ve makrofajlarda azalma Proinflamatuvar sitokin salınımında artış

ajanlara göre daha fazla postoperatif rezidüel blokaja neden olur. Rezidüel nöromüsküler blokaj kritik solunum olaylarında önemli bir risk faktörüdür.

Acil Cerrahi: Acil operasyonlarda eşlik eden hastalığı stabilize etmek için yeterli vakit olmaması, operasyona hazırlık prosedürlerinin yeterince uygulanmaması nedeniyle postoperatif pulmoner komplikasyon gelişme riski daha yüksektir (25).

Preoperatif Değerlendirmede Risklerin Belirlenmesi

Anamnez ve fizik muayene bulguları preoperatif risk değerlendirilmesinde temeli oluşturur.

Anamnezde mevcut ve geçirilmiş akciğer hastalığı, solunumsal semptomlar (dispne, öksürük), sigara öyküsü, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, atopi (kişisel ya da ailesel) öyküsü ve egzersiz intoleransı mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede aşırı sekresyon bulguları, obstrüksiyon bulguları (hırıltılı solunum, uzamış ekspiryum, ronküs), amfizem bulguları, solunum yetmezliği bulguları, hipertansiyon, ritm bozukluğu, taşikardi değerlendirilmelidir. Akciğer rezeksiyonu yapılacak olguların hepsine preoperatif solunum fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Solunum fonksiyon testleri: Ekstratorasik cerrahi yapılacak olan hastalarda bilinen ya da şüphelenilen solunum sistemi hastalığı yoksa solunum fonksiyon testlerinin yapılmasına gerek yoktur. Ağır KOAH'lı hastalarda preoperatif solunum fonksiyon testlerinin pulmoner komplikasyon riskini tahmin etmediği, cerrahinin süresi, ASA sınıfı ve cerrahinin tipinin önemli göstergeler olduğu belirtildi. Tüm çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde postoperatif pulmoner komplikasyon riskinin tahmini için preoperatif spirometrenin kullanılması önerilmemektedir. Daha agresif preoperatif yönetimin yapılması gereken KOAH veya astımı olan hastaların belirlenmesinde SFT istenmelidir. Ayrıca klinik değerlendirme ile açıklanamayan dispne ya da egzersiz intoleransı olan hastalarda ayırıcı tanı için istenmelidir. Bu hastalarda solunum fonksiyon testi sonuçları preoperatif yönetimi değiştirebilir. Solunum fonksiyon testleri primer olarak akciğer rezeksiyon dışı cerrahiyi engellemez. Solunum fonksiyon testleri akciğer rezeksiyonu dışındaki diğer cerrahilerde semptomu olmayan ve alta yatan astım veya KOAH gibi bir hastalığı bulunmayan hastalarda rutin olarak istenmemelidir. Nöromusküler hastalığı ya da kifoskolyozu olan hastalarda maksimum inspiratuar ve ekspiratuar basınç ölçümleri (MİP-MEP) yapılmalıdır (11).

Arter Kan Gazı Analizi: Pulse oksimetre ile satürasyonun değerlendirilmesi ARISCAT Risk indeksi ve postoperatif pnömoni için Gupta hesaplamasında kullanılmaktadır (26,27). Arter kan gazı analizi, $SpO_2 < \%93$ (istirahatte), anormal bikarbonat düzeyi veya FEV1 değeri 1 litrenin altında olan hastalarda değerlendirilmelidir. KOAH'lı hastalarda hiperkarbi ($PaCO_2 > 45$ mmHg) olması cerrahi girişim için tam bir kontrendikasyon olmamakla birlikte, postoperatif komplikasyon gelişimi ve mortalite için yüksek riskli kabul edilir. Preoperatif kan gazı değerlendirilmesinin postoperatif pulmoner komplikasyon riskini belirlemek için kullanımı desteklenmemektedir.

Akciğer Grafisi: Kardiyopulmoner hastalığı olan, 50 yaş ve üzeri yüksek riskli cerrahi (üst abdominal, aort, özofagus ve toraks cerrahisi) planlanan hastalarda preoperatif dönemde akciğer grafisi çekilmelidir. Sağlıklı hastalarda perioperatif komplikasyon için risk belirlemede klinik değerlendirmeye olan katkısı çok düşüktür.

Egzersiz testleri: Kardiyopulmoner egzersiz testleri solunum fonksiyon testleri düşük olan hastalarda planlanan akciğer rezeksiyon cerrahisinin güvenli olup olmadığı konusunda önemli bilgiler vermektedir. Ayrıca açıklanamayan dispne yakınması

olan hastaların değerlendirilmesinde tanı algoritmasında yer almaktadır. Toraks cerrahisi dışında rutin kullanımı önerilmemektedir.

Postoperatif Pulmoner Risk Değerlendirilmesi

Postoperatif pulmoner komplikasyon görülme risk faktörleri olarak ileri yaş, ASA sınıf ≥ 2 , KOAH, fonksiyonel bağımlılık ve konjestif kalp yetmezliği hasta ile ilişkili kanıt düzeyi yüksek parametrelerdir. İyi kontrol sağlanan astım ve obezitenin risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Ameliyat alanı postoperatif pulmoner komplikasyon riskini belirleyen önemli bir faktördür. Aort anevrizma onarımı, torasik cerrahi, abdominal cerrahi, beyin cerrahisi, vasküler cerrahi ve baş-boyun cerrahisi yüksek riskli cerrahilerdir. Ayrıca acil ve uzun süren cerrahiler de postoperatif pulmoner komplikasyon görülme açısından kanıt düzeyi yüksek risk faktörlerini oluşturmaktadır. Postoperatif pulmoner komplikasyon riskinin belirlenmesi için preoperatif faktörleri kullanan pulmoner risk indeksleri bulunmaktadır. Bu indeksler özellikle risk azaltma stratejilerinden fayda görecekt hastaların belirlenmesinde önemlidir. Özellikle postoperatif solunum yetmezliği için yüksek riskli hastalara önceden yoğun bakım yatağının ayarlanması bu hastaların yönetiminde fayda sağlar. ARISCAT (Canet) risk indeksi, Arozullah indeksi ve Gupta risk hesaplamalarından bahsedilecektir.

ARISCAT (Canet) Risk İndeksi

Yedi bağımsız risk faktörünün (ileri yaş, preoperatif oksijen satürasyonunun düşük olması, son 1 ay içerisinde solunum sistemi infeksiyonu geçirilmiş olması, preoperatif anemi, üst batin veya toraks cerrahisi, iki saatten daha uzun süren cerrahi, acil cerrahi) skorlanarak postoperatif pulmoner komplikasyon insidansını tahmin eden bir risk indeksidir (26) (Tablo 5).

Validasyon kohortunda düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sırasıyla %1.6, %13.3 ve %42.2 oranlarında pulmoner komplikasyon izlenmiştir. Kolay kullanımı, yatak başında hızlıca hesaplanabilmesi ve zaten varolan klinik bilgileri içeriyor olması bu indeksin avantajlarından. Cerrahi öncesi hastaların bu indeksle değerlendirilmesi gerekli önerilerde bulunulmasına ve risk azaltan girişimlerden hangi hastaların daha fazla faydalanacağı konusunun aydınlatılmasına yardımcı olacaktır.

Arozullah Solunum Yetmezliği İndeksi

Postoperatif solunum yetmezliğinin (≥ 48 saat mekanik ventilatörde kalma) tahmini için tanımlanmıştır (28). Bu indeksin yazarları postoperatif solunum yetmezliğinin tahminindeki faktörleri (cerrahinin tipi, laboratuvar sonuçları, fonksiyonel durum,

Tablo 5: ARISCAT (Canet) Risk İndeksi (26)	
Faktör	Düzeltilmiş odds ratio (%95 GA)
Yaş, yıl	
≤50	1
51-80	1,4 (0,6-3,3)
>80	5,1 (1,9-13,3)
Preoperatif O ₂ saturasyonu	
≥%96	1
%91-95	2,2 (1,2-4,2)
≤%90	10,7 (4,1-28,1)
Geçen ay geçirilmiş solunum yolu infeksiyonu	5,5 (2,6-11,5)
Preoperatif anemi - hemoglobin ≤10 g/dL	3,0 (1,4-6,5)
Cerrahi insizyon	
Üst abdomen	4,4 (2,3-8,5)
İntratorasik	11,4 (1,9-26,0)
Cerrahinin süresi	
≤2 saat	1
2-3 saat	4,9 (2,4-10,1)
>3 saat	9,7 (2,4-19,9)
Acil cerrahi	2,2 (1,0-4,5)
Risk sınıflaması	Risk skorundaki puanlar
Düşük	<26 puan
Orta	26-44 puan
Yüksek risk	≥45 puan

KOAH hikayesi ve yaş) değerlendirmiş ve her duruma puan vererek risk skoru oluşturmuşlardır (**Tablo 6** ve **7**). Prosedür ilişkili risk faktörlerinden cerrahinin tipi ve acil cerrahi en önemli tahmin ediciler olarak verilmektedir. Bu çalışmadaki yeni gözlemler; abdominal aort anevrizması onarım cerrahisi, acil cerrahi ve metabolik faktörlerin önemli risk faktörleri olarak tanımlanmalarıdır. Düşük serum albumin düzeyi (<3 g/dL) ve yüksek BUN değerleri (>30 mg/dL) pulmoner komplikasyonları tahmin etmede önemlidir. Günlük pratikte kullanıma uygun değildir ancak araştırma amacı ile kullanılabilir.

Tablo 6: Arozullah solunum yetmezliği indeksi (28)

Preoperatif risk faktörleri
Cerrahinin tipi
Abdominal aort anevrizması
Toraks
Beyin cerrahisi, üst abomen, periferik vasküler cerrahi
Boyun
Acil cerrahi
Albumin <3.0 g/dL
BUN >30 mg/dL
Bağımlı fonksiyonel durum
KOAH hikayesi
Yaş
> 70 yaş
60-69 yaş

Tablo 7: Arozullah solunum yetmezliği indeksinin değerlendirilmesi

Sınıf	Toplam puan
1	≤10
2	11 -19
3	20 -27
4	28 -40
5	>40

Postoperatif Solunum Yetmezliği Tahmininde Gupta Hesaplaması

Cerrahinin tipi, acil cerrahi, yüksek ASA sınıflaması ve bağımlı fonksiyonel durumu içeren dört risk faktörüne preoperatif sepsis varlığının eklenmesiyle postoperatif solunum yetmezliğinin tahmin edilmesi için diğer bir risk hesaplaması da önerilmiştir (29). Günlük pratikte hesaplanması zordur.

İnternet ortamında bulunup indirilebilir (<http://www.surgicalriskcalculator.com/prf-risk-calculator.>).

Postoperatif Pnömoni Tahmininde Gupta Hesaplaması:

Postoperatif pnömoni için Gupta hesaplaması solunum yetmezliği için olana benzer şekilde hesaplanmaktadır (27).

İnternet ortamında bulunup indirilebilir. (<http://www.surgicalriskcalculator.com/postoperative-pneumonia-risk-calculator>).

Postoperatif Pulmoner Komplikasyonların Önlenmesi

Postoperatif pulmoner morbidite ve mortalitenin azaltılması için preoperatif dönemde bazı önlemlerin alınması gerekmektedir (**Tablo 8**).

Özellikle obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda yoğun preoperatif tedavi (bronkodilatörler, kortikosteroid, gerekli durumlarda antibiyotik tedavisi ve solunum fizyoterapisi) postoperatif komplikasyonları %50 oranında azaltabilmektedir. Obstrüktif hava yolu hastalığı olan hastalarda solunum fonksiyonlarını optimum düzeye getirmemiz gerekir. Sigaranın cerrahiden en az 8 hafta önce bırakılması gerekir. Cerrahiden iki hafta önce inspiratuar kas egzersizlerine başlanması yüksek riskli hastalarda postoperatif komplikasyon insidansını azaltabilir. Postoperatif öksürüğün önemi ve ağrı kontrolü konusunda hasta eğitimi preoperatif dönemde verilmelidir.

Intraoperatif dönemde ise seçilmiş hastalarda epidural, spinal ya da rejyonel teknik ile intraoperatif analjezinin sağlanması, uzun etkili nöromusküler blokaj yapan ajanlardan kaçınılması, atelettaziden korumak için intraoperatif recruitment manev-

Tablo 8: Preoperatif dönemdeki önlemler

Obstrüktif hava yolu hastalığının optimal tedavisi
Sigaranın en az 8 hafta önce bırakılması
Hasta eğitimi (derin soluk egzersizleri, etkin öksürük ve ağrı kontrolünün önemi, insentif spirometrenin kullanımı)
İnspiratuar kas egzersizleri

Tablo 9: Postoperatif dönemdeki önlemler

Erken mobilizasyon
Profilaktik akciğer ekspansiyon manevraları
Yeterli analjezinin sağlanması
Tromboemboli profilaksisi

rasının yapılması, laparoskopik cerrahi gibi daha az invaziv işlemlerin tercih edilmesi, hedefe yönelik tedavi ve yeterli sıvı desteğinin yapılması postoperatif komplikasyon riskini azaltır (24). İntraoperatif nazogastrik tüp kullanımı mikroaspirasyon ve postoperatif dönemde pnömoni riskini artırmaktadır. Rutinde kullanılmamalıdır (30).

Pulmoner komplikasyonların önlenmesi için postoperatif dönemde yapılabilecek girişimler **Tablo 9**'da gösterilmiştir. Atelektazinin önlenmesi, sekresyonların temizlenmesi ve tromboemboli riskinin azaltılması için erken mobilizasyon sağlanmalıdır. Profilaktik akciğer ekspansiyon manevralarına başlanmalıdır. Derin nefes egzersizleri ve insentif spirometre etkili yöntemlerdir. İnspiratuar manevralara koopere olamayan hastalarda intermitan CPAP tedavisi verilebilir. Yeterli analjezi sağlanmalıdır. Epidural analjezi, periferik sinir blokajı, paravertebral blokaj sistemik opioidlere alternatif olarak denenebilir. Tromboemboli için profilaksi ve diğer tüm postoperatif komplikasyonlar için yakın takip gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative Pulmonary Risk Stratification for Noncardiothoracic Surgery: Systematic Review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144: 581-95.
2. Shander A, Fleisher LA, Barie PS, Bigatello LM, Sladen RN, Watson CB. Clinical and economic burden of postoperative pulmonary complications: patient safety summit on definition, risk-reducing interventions, and preventive strategies. *Crit Care Med* 2011; 39: 2163-72.
3. Fernandez-Bustamante A, Frenzl G, Sprung J, Kor DJ, Subramaniam B, Martinez Ruiz R, et al. Postoperative Pulmonary Complications, Early Mortality, and Hospital Stay Following Noncardiothoracic Surgery: A Multicenter Study by the Perioperative Research Network Investigators. *JAMA Surg* 2017; 152: 157-66.
4. Drain CB. Physiology of respiratory system related to anesthesia. *CRNA* 1996; 7: 163-80.
5. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2015; 59: 533-41.
6. Dean E, Perlsteinj MF, Mathews M. Acute surgical conditions. In: Frownfelter D, Dean E, editors. *Principles and practice of cardiopulmonary physical therapy*. 3rd ed. St. Louis: Mosby, Inc.; 1996. p. 495-509.
7. Sarıkaya S. Preoperatif ve postoperatif pulmoner fizyoterapi uygulamaları. *Türk Fiz Rehab Derg* 2006; 52: 123-8.
8. *Türk Toraks Derneği Preoperatif Değerlendirme Uzlaşlı Raporu*. Aves; 2014.
9. Gupta H, Ramanan B, Gupta PK, Fang X, Polich A, Modrykamien A, et al. Impact of COPD on postoperative outcomes: results from a national database. *Chest* 2013; 143: 1599.
10. Albert MA, Halevy N, Antman EM. Preoperative evaluation for cardiac surgery. In: Cohn LH, editor. *Cardiac Surgery in the Adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 261-80.
11. Degani-Costa LH, Faresina SM, Falcão LFR. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease. *Rev Bras Anestesiol* 2014; 64: 22-34.
12. Smetana GW. Preoperative Pulmonary Evaluation. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 937-44.

13. Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 609-16.
14. Wong J, Lam DP, Abrishami A, Chan MTV, Chung F. Short term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012; 59: 268-79.
15. Grønkjær I, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, et al. Preoperative Smoking Status and Postoperative Complications A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2014; 259: 52-71.
16. Musallam KM, Rosendaal FR, Zaatari G, Soweid A, Hoballah JJ, Sfeir PM, et al. Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg* 2013; 148: 755-62.
17. Von Ungern-Sternberg BS, Regli A, Schneider MC, Kunz F, Reber A. Effect of obesity and site of surgery on perioperative lung volumes. *Br J Anaesth* 2004; 92: 202-7.
18. İtil O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Preoperatif Değerlendirme. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2015; 3: 47-52.
19. Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H, Tanaka CY, Saager L, Safer-Zadeh E, et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med* 2009; 10: 753-8.
20. Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, Joshi GP. Perioperative management of obstructive sleep apnea. *Chest* 2010; 138: 1489-98.
21. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, et al. Outcome of non-cardiac, non-obstetric surgery in patients with pulmonary arterial hypertension: results from an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013; 41: 1302-7.
22. Rapp-Kesek D, Stahle E, Karlsson T. Body mass index and albumin in the preoperative evaluation of cardiac surgery patients. *Clin Nutr* 2004; 23: 1398-404.
23. McCulloch TM, Jensen NF, Girod DA, Tsue TT, Weymuller EA Jr. Risk factors for pulmonary complications in the postoperative head and neck surgery patients. *Head Neck* 1997; 19: 372-7.
24. Lakshminarasimhachar A, Smetana GW. Preoperative Evaluation. *Anesthesiology Clinics* 2016; 34: 71-88.
25. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation: Identifying and reducing risks for pulmonary complications. *Cleve Clin J Med* 2006; 73; S 1.
26. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113: 1338-55.
27. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1241-9.
28. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J; Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 847.
29. Gupta H, Gupta PK, Fang X, Miller WJ, Cemaj S, Forse RA, et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest* 2011; 140: 1207-15.
30. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004929.

Cerrahi Yapılan Hastada Akut Solunum Yetmezliğine Yaklaşım

Aslıhan Gürün Kaya
Akın Kaya

Cerrahi yapılan hastalarda solunum yetmezliği, başka bir ifade ile postoperatif solunum yetmezliği (PSY), pnömoni, uzamış mekanik ventilasyon, atelettazi, bronkospazm, plevral efüzyon, pnömotoraks, aspirasyon pnömonisi gibi değişen pulmoner komplikasyonlarla birlikte gelişebilmektedir. PSY, cerrahi yapılan hastalarda gelişen en sık pulmoner komplikasyondur. İnsidansı yapılan çalışmalarda %0.2 ile % 10 arasında değişmektedir (1–5).

Çeşitli kaynaklarda PSY tanısı için postoperatif dönemde 1 günden uzun süren ventilatör destek ihtiyacının olması (6), 48 saatten daha uzun mekanik ventilatör desteği gerekliliği (7,8), cerrahi sonrası 30 gün içinde hipoksi, hiperkapni, respiratuar asidoz nedeniyle yeniden entübasyon gerekliliği (9) gibi çeşitli tanımlar kullanılmış olsa da; 2015 yılında yayınlanan Avrupa Perioperatif Klinik Sonuçlar (European Perioperative Clinical Outcome-EPCO) kılavuzunda postoperatif dönemde oda havasındaki parsiyel arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) <60 mmHg / 8 kPa, $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ (inspire edilen oksijen fraksiyonu) <300 mmHg / 40 kPa veya pulse oksimetre ile ölçülen arteriyel oksihemoglobin saturasyonunun $<\%90$ olması ve oksijen desteği gerektirmesi olarak tanımlanmıştır (10). Solunum yetmezliğinin şiddeti erken postoperatif dönemde ortaya çıkan geçici hipoksemiden, geç dönemde ortaya çıkan akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gibi ağır komplikasyonlara kadar değişiklik gösterebilmektedir (**Tablo 1**) (11).

Cerrahi sonrası gelişen solunum yetmezliğinin ortaya çıkış mekanizmalarına baktığımızda, başlıca genel anestezi sonrası kas tonusunun ve akciğer hacminin azalması, havayolları çapının daralması sonucunda ortaya çıkan atelettaziler yer al-

Tablo 1: Postoperatif pulmoner komplikasyonlar	
Ağır komplikasyonlar	Hafif-Orta komplikasyonlar
Akut respiratuar distres sendromu	Hipoksi
Pnömoni	Hiperkapni
Solunum yetmezliği	Plevral efüzyon
Uzamış mekanik ventilasyon	Pulmoner ödem
Pnömotoraks	Atektazi

maktadır. Ortaya çıkan bu atelektaziler, akciğerlerin özellikle alt bölgelerinde gelişir, anormal gaz değişim bozukluklarına, ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine ve şant gelişimine neden olur. Diyaframın altına ya da üstüne uygulanan cerrahi prosedürlerde bu atelektazilerin gelişim riski daha fazladır. Ayrıca genel anestezi sırasında gereğinden fazla verilen oksijen desteği nedeniyle absorpsiyon atelektazileri de gelişebilmektedir (5,11,12).

Genel anestezi veya hafif sedasyon sırasında uygulanan anestetik ilaçların ilaçların rezidüel etkileri sonucu ortaya çıkan akciğer ödemi, laringospazm ya da bronkospazm nedeni ile hipoksemi meydana gelebilir (1).

Anestezi veya cerrahi ile direkt olarak ilişkili solunum yetmezliği genellikle postoperatif birkaç gün içinde ortaya çıkar. Verilerin çoğu direkt cerrahi ve anestezi ile ilişkili komplikasyonların genellikle ilk 7 gün içerisinde ortaya çıktığını gösterse de, 30 güne kadar postoperatif solunum yetmezliğinin gelişebildiğini bildiren bazı çalışmalar mevcuttur (9,13,14). Postoperatif komplikasyonlar, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörlerin sinerjistik etkileriyle gelişebildiği için, ortaya çıkan komplikasyonların ne kadarının anestezi veya cerrahi ile direkt ilgili olduğu tam anlamıyla bilinmemektedir.

Cerrahi geçiren hastalarda ortaya çıkan solunum yetmezliğinde hem mortalite hem de morbidite oranı yüksektir. Artmış morbidite, uzamış hastane yatışı, uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı, uzamış yoğun bakım yatışı, uzamış yoğun bakım yatışlarına bağlı deliryum gibi psikiyatrik problemler ve rehabilitasyon ihtiyacı ile ilişkilidir (3,7,11).

Cerrahi Sonrası Solunum Yetmezliği Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Hastaların cerrahi sonrası gelişen solunum yetmezliği için risk değerlendirmesinde, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif faktörlerin belirlenmesi gereklidir. İleri yaş, vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, aktif sigara içiciliği, altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) varlığı, aktif enfeksiyon durumu, düşük

serum albümin düzeyi, postoperatif dönemde solunum yetmezliği gelişimi ve uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından preoperatif risk faktörleri olarak sayılabilir Cerrahi teknik ve insizyon tipi (torakotomi gerekliliği gibi) faktörler ise PSY gelişimi için intraoperatif risk faktörleridir. Cerrahi sonrası dönemde aşırı sedasyona neden olmadan ağrı kontrolünün sağlanması, erken mobilizasyon, sekresyonların aktif temizlenmesi, cerrahi öncesi yerleştirilen epidural kateterler ve cerrahi sırasında yerleştirilen göğüs tüpleri uygun zamanda çıkartılması, bu kateterlerin hijyeninin sağlanması, göğüs fizyoterapisi uygulanması, hava yollarında temizliği sağlayan ve atelektazi gelişimini önleyen uygulamalardır. Bu aşamalarda oluşabilen aksaklık solunum yetmezliği gelişimi için risk oluşturmaktadır (**Tablo 2**) (1,11,15).

Postoperatif Solunum Yetmezliğinin Önlenmesi

Intraoperatif ve postoperatif süreçte ortaya çıkan solunum yetmezliği gelişimini önleyebilmek için gerekli yaklaşımlar (**Şekil 1**) (1,11,15);

1. Ventilatör ile ilişkili
 - Yeterli FiO₂ uygulanması
 - Atelektotravmadan kaçınma (PEEP uygulanması, recruitment manevraları)
 - Volüttravmadan kaçınma (plato basıncı <20 cmH₂O, 6-10 ml/kg tidal volüm)
2. Ventilatör dışı
 - Uygun anestezi tekniği

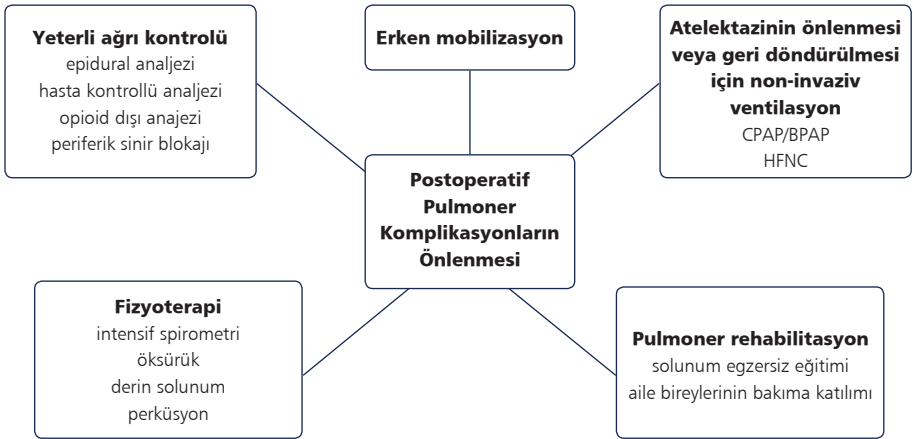
Tablo 2: Postoperatif pulmoner komplikasyonların gelişimi için işlem ve hasta ilişkili risk faktörleri

İşleme bağlı faktörler	Hastaya bağlı faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Cerrahi tipi (abdominal ve torasik cerrahi en yüksek risk) • İşlem süresi >2 saat • Acil cerrahi • Genel anestezi 	<ul style="list-style-type: none"> • Yaş (>80 yaş en yüksek risk) • Sigara öyküsü • Anemi • Altta yatan akciğer hastalığı • Bazal hipoksemi • Karaciğer hastalığı • Bozulmuş mental durum • Aktif solunum yolu enfeksiyonu

- Etkisi tamamen reversible nöromusküler blokaj kullanılması
 - Yeterli postoperatif analjezi
 - Fazla intravenöz sıvı uygulamasından kaçınılması
 - Transfüzyondan kaçınılması
 - Pulmoner enfeksiyon riskinin azaltılması (antibiyotik profilaksisi, etkili ağız bakımı, orotrakeal tüp bakımı)
 - Erken mobilizasyon
 - Venöz tromboembolizm profilaksisi
3. Uygun cerrahi teknik
- Torakoskopik veya laporoskopik yaklaşım
 - Uzamış cerrahi süresinden kaçınma

Tedavi Yaklaşımı

Tedavi yaklaşımı solunum yetmezliği gelişiminde neden olan altta yatan patolojiye yönelik değişmekle birlikte, hedef oksijenizasyonun ve ventilasyonun sağlanmasına dayanır. Hastanın ihtiyacına göre konvansiyonel yöntemler, son yıllarda kullanımı yaygınlaşan yüksek akımlı nazal kanül (HFNC), non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ve invaziv mekanik ventilasyon (IMV) kullanılabilir. 2017 yılında yayınlanmış İngiliz Toraks Derneğinin rehberine göre postoperatif hastalarda tedavi altta yatan



Şekil 1: Postoperatif süreçte pulmoner komplikasyonların önlenmesi. CPAP: sürekli pozitif havayolu basıncı, BPAP: bilevel pozitif havayolu basıncı HFNC: yüksek akımlı nazal kanül.

nedene göre değişmekle birlikte hedef oksijen saturasyonunun %94-98 aralığında olması, eğer hastanın hiperkapni riski bulunuyor ise bu değer %88-92 aralığında olması önerilmiştir. Ayrıca bu rehberde elektif cerrahi işlemler öncesi, cerrahi alan enfeksiyon riskini azaltmak veya bulantı-kusmanın engellenmesi amacıyla perioperatif hiperoksemi uygulaması önerilmemiştir (1,11,16).

Konvansiyonel Oksijen Tedavisi

Konvansiyonel oksijen tedavisi nazal kanül, yüz maskesi, geri solunmalı rezervuarlı maske veya geri solunmasız rezervuarlı maske ile hastaların hedef oksijen saturasyonlarını sağlayacak şekilde ihtiyaç doğrultusunda uygulanabilir. Düşük akımlı bu sistemlerde verilen oksijen fraksiyonunun sabit olmadığı, özellikle dakika ventilasyonunun arttığı klinik durumlarda daha düşük oksijen fraksiyonu sağlandığı unutulmamalı ve hastalar yakın monitörize edilmelidir. Yüksek akım sağlayan ventüri maskeler ile sabit oksijen fraksiyonu verilebilmektedir (16).

Yüksek Akımlı Nazal Kanül Tedavisi (HFNC)

Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan yüksek akımlı nazal kanül tedavisi, maske olmadan 60 L/dk ya kadar artan akım hızlarında, ısıtılmış ve nemlendirilmiş yüksek oksijen fraksiyonları sağlayan solunum destek sistemidir. Verilen yüksek akım hızlarından dolayı, hava yollarında düşük düzeyde bir pozitif basınç oluşur. HFNC, üst hava yollarındaki ölü boşluk ventilasyonunu azaltır ve buradaki yüksek karbondioksit, düşük oksijen içeriği olan gazın yeniden solunmasını engeller. Yapılan çalışmalarda konvansiyonel oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında hastaların inspiratuar çabası ve akciğer kompliyansında artışa neden olduğu saptanmıştır. Artan nemlendirme özelliği ile sekresyonların atılımı kolaylaşır (17,18). Postoperatif solunum yetmezliği tedavisinde rutin olarak kullanımın değerlendirildiği yeterli randomize çalışma olmamakla birlikte, özellikle NIMV tedavisini tolere edemeyen hastalarda entübasyonu önlemek için önemli bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Kardiyotorasik cerrahi sonrası gelişen akut solunum yetmezliği hastalarında yapılan HFNC ile NIMV tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grup tedavi başarısızlığı, mortalite, hastanede kalış süresi açısından benzer bulunmuştur (19). Postoperatif dönemdeki 2781 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise HFNC tedavisi ve konvansiyonel oksijen tedavisi karşılaştırılmış ve gruplar arası reentübasyon oranları benzer olarak bulunmuştur. Ancak, aynı çalışmanın yoğun bakımda takip edilen hastalarla yapılmış subgrup analizinde HFNC tedavisi uygulanan hasta grubunda reentübasyon oranlarının konvansiyonel oksijen tedavisine göre daha düşük olduğu bulunmuştur (20). HFNC tedavisinin postoperatif solunum yetmezliğinde kullanımı

ile ilgili yapılacak çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, postoperatif solunum yetmezliğinin hem önlenmesi hem de tedavisinde, NIMV tedavisinin bir alternatifi olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (19–21).

Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV)

Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) endotrakeal tüp veya trakeostomi olmadan, maske aracılığıyla uygulanan mekanik ventilasyon desteğidir. NIMV tedavisinde sürekli sabit bir hava yolu basıncı (CPAP) uygulanabildiği gibi, inspiyum basıncı da oluşturabilen iki seviyeli hava yolu basınç desteği de verilebilir (BPAP). Uygulanan pozitif hava yolu basıncının kapalı alveollerini açması, açık olanların ise açıklığının devamının sürdürülmesi, fonksiyonel rezidüel kapasitenin artırılması, intratorasik basıncı artırarak kalbin ön ve ard yükünü azaltması, mekanik etki ile alveollerin çevresindeki ödemin itilerek, gaz değişim alanının artırılması, solunum iş yükünü azaltması gibi mekanizmalar üzerinden etkisini oluşturur. Ayrıca NIMV uygulanmasının, İMV ile ilişkili komplikasyonlardan kaçınılması, sedasyon gerekmemesi, havayolu savunma mekanizmalarının üzerinde olumsuz etki oluşturmaması gibi avantajları vardır. NIMV tedavisi ile ilgili 2017 yılında yayınlanan Avrupa ve Amerika solunum derneklerinin (ERS/ATS) kılavuzunda postoperatif solunum yetmezliğinde NIMV tedavisi önerilmektedir (5,22,23).

NIMV tedavisi postoperatif dönemde hem solunum yetmezliğini önlemek için hem de solunum yetmezliğini tedavi etmek için uygulanabilmektedir. Eşlik eden KOAH veya kardiyak hastalık varlığı, obezite, ileri yaş gibi PSY gelişimi için yüksek riskli hasta grubunda, PSY gelişimini önlemek için seçeneğidir. Tedavi amacıyla NIMV uygulanması ise, PSY gelişmiş, hemodinamik olarak stabil hastalarda invaziv mekanik ventilasyona gereksinim kalmadan uygulanan bir solunum destek çeşididir. Ancak burada önemli olan, İMV endikasyonu olan hastalarda direkt olarak İMV tedavisini uygulamaktır. Ayrıca NIMV tedavisi ile takip edilen PSY olgularının yakın takip edilerek, tedavi başarısızlığı durumunda gecikmeden İMV desteğine geçilmesi gerekmektedir (5,22). Akciğer rezeksiyonu yapılan postoperatif solunum yetmezliği gelişen hastalarda NIMV tedavisinin konvansiyonel tedavi ile karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, NIMV grubunda reentübasyon, hastane içi mortalite ve 120 günlük mortalite oranı daha düşük saptanmıştır (24). Abdominal cerrahi sonrası PSY gelişen olgularla yapılan bir çalışmada ise, NIMV tedavisi verilen hastaların %67'sinde İMV gerekmediği, İMV tedavisi alan hastalara göre ise hastanede kalış süresi ve mortalitenin NIMV desteği alanlarda anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (25).

NIMV tedavisi hem PSY gelişen olgularda, hem de PSY gelişimi açısından riskli olgularda kullanılabilinecek bir solunum destek yöntemidir. Uygulamanın tecrübeli bir ekip tarafından, doğru hasta seçimi ve doğru ekipman ile yapılması başarı şansını artıran en önemli faktörlerdendir (5,24).

İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Hemodinamik instabilite varlığı, ağır solunum yetmezliği, bilinç bozuklukları, konvansiyonel yöntemler, NIMV veya HFNC tedavisi altında solunum yetmezliğinin kötüleşmesi durumlarında gecikmeden İMV desteğine geçilmelidir. Mekanik ventilasyon modları ve ayarları her hastanın kliniği, solunum yetmezliği nedeni ve eşlik eden diğer postoperatif komplikasyonlara göre değişmektedir. ARDS kliniği gelişen hastalarda akciğer koruyucu ventilatör stratejileri, düşük tidal volüm, yüksek pozitif ekspiryum sonu basınçları (PEEP) stratejileri, gerekli durumlarda recruitment manevraları uygulanabilmektedir (26,27).

Cerrahi sonrası solunum yetmezliği ile birlikte görülebilen başlıca postoperatif pulmoner komplikasyonlar

Cerrahi sonrası dönemde ortaya çıkan pnömoni, pulmoner emboli, pulmoner ödem tabloları da postoperatif solunum yetmezliği ile birlikte görülebilmektedir.

Postoperatif Pnömoni

Postoperatif pnömoninin görülme sıklığı yapılan çalışmalarda %2.2 ila %6 arasında bildirilmektedir ve bu hastalarda mortalite uzamış hastane yatışıyla birlikte %20'den %50'ye kadar çıkabilmektedir. Preoperatif dönemde hastane yatışı, bağırsıklığı baskılanmış olması, uzamış cerrahi işlem, kardiyopulmoner rezervin kötü olması, sigara öyküsü ve ateletazi varlığı postoperatif dönemde pnömoni gelişimi için risk faktörleri olarak sıralanabilir.

Sıklıkla postoperatif 5 gün içerisinde ortaya çıkar. Ateş, hipoksemi, lökositoz, artmış orofarengeal sekresyon, dispne, takipne ve akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyonlar saptanır. Tanısı ve tedavisi hastane kökenli pnömoniler gibidir. Şüphelenildiği durumda alt solunum yollarından mikrobiyolojik örnek alınır ve geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Enterobakter, stafilokok ve streptokoklar en sık saptanan etkenlerdir. Torakoabdominal cerrahi sonrası gelişen pnömonilerde anaerobik etkenler de düşünülmelidir. Hastalara hedef SpO₂ düzeyi %94-98 olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir KOAH gibi hiperkapni gelişim riski bulunan hastalarda ise hedef SpO₂ düzeyi %88-92 olmalıdır. Solunum yetmezliğinin ağırlığına göre NIMV, HFNC veya İMV gerekebilir.

Postoperatif Pulmoner Ödem

Postoperatif pulmoner ödem çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen ve solunum yetmezliğine neden olabilen bir klinik durumdur. Altta yatan kardiyak hastalık varlığı, preoperatif ve intraoperatif dönemde verilen fazla intravenöz sıvı desteği,

gibi nedenlerle oluşabileceği gibi postpnömonektomi sonrası kardiyak nedenlerden bağımsız olarak da ortaya çıkabilir. Postpnömonektomi sonrası gelişen pulmoner ödemde pulmoner kapiller wedge basıncı 18 mmHg'nın altında ölçülür. Postpnömonektomik pulmoner ödem mortalitesi, %50 ile %100 arasında bildirilmektedir. Kafa travması, postoperatif hiponatremik ensefalopati, hava embolisi gibi nedenlere bağlı nörolojik pulmoner ödem de ortaya çıkabilmektedir.

Postoperatif pulmoner ödem, cerrahi sonrası dakikalar içinde gelişebileceği gibi, ortaya çıkışı 72 saate kadar uzayabilir. Hastalarda hipoksemi, takipne, taşikardi, ortopne, radyolojik olarak bilateral infiltrasyonlar saptanabilir. Bulgular postoperatif pnömöni ile karışabilmekte ve pulmoner ödem tanısını geciktirebilmektedir.

Tedavi pulmoner ödem gelişimine neden olan altta yatan nedene bağlı değişmektedir. Artmış volüm ve kardiyak nedenlere bağlı gelişen pulmoner ödem olan hastaların büyük çoğunluğunda konservatif ve semptomatik tedavilerle iyi sonuçlar alınmaktadır. Pozitif basınçlı ventilasyonun toraks içi basıncı artırması, kalbin ön ve ard yükünü azaltıcı etkilerinin olması nedeni ile kardiyak nedenlere bağlı gelişen pulmoner ödem tedavisinde NIMV tedavisi etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Postpnömonektomik pulmoner ödem de ise sıklıkla IMV desteği gerekmekte; düşük tidal volüm ve PEEP ile akciğer koruyucu tedavi stratejileri gerekmektedir.

Pulmoner Emboli

İmmobilite, geçirilen cerrahi ve cerrahi uygulanmasını gerektiren malignite varlığı gibi nedenler pulmoner emboli gelişimi için önemli risk faktörüdür. Ayrıca ileri yaş, geçirilmiş venöz tromboembolizm öyküsü, obezite, hiperkoagülopati varlığı postoperatif dönemde pulmoner emboli gelişimi için risk faktörleridir. Bu hastalarda postoperatif dönemde solunum yetmezliği saptanması durumunda, ayırıcı tanıda pulmoner emboli mutlaka düşünülmelidir. Pulmoner emboli genellikle atipik bulgularla seyretmekle birlikte, ani başlayan plöretik göğüs ağrısı, dispne ve hipoksemi ile semptom verebilmektedir. Ateş, hemoptizi, abdominal ağrı, ortopne, bacaklarda ödem gibi spesifik olmayan bulguları da olabilmektedir. Pulmoner emboli şüphesi olduğunda bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) çekilerek tanı konulur. Hemodinamik olarak stabil olmayan ve BTPA çekilemeyecek olgularda ampirik olarak sistemik antikoagülan tedavi başlanmalı, derin ven trombozunu araştırmak için alt ekstremité doppler ultrasonu, sağ kalp bulgularının değerlendirilmesi için de ekokardiyografi planlanmalıdır. Cerrahi sonrası kanama riski yüksek olmadığı müddetçe, antikoagülasyon tedavi başlanabilir. Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda cerrahi sonrası sistemik trombolitik tedavisinin kontraendike olduğu durumlarda, hastalar cerrahi embolektomi açısından değerlendirilmelidir. Vena

cava filtrelerinin pulmoner emboli tedavisinde rutin uygulamada yeri olmasa da, tekrarlayan emboli varlığı ve antikoagülasyon kontraendikasyonu olan hastalarda vena cava filtreleri uygulanabilir.

Sonuç olarak, postoperatif solunum yetmezliği, postoperatif komplikasyonların içinde önemli bir yere sahip olup, diğer komplikasyonlarla birlikte de görülebilir. Postoperatif solunum yetmezliği olan hastalar yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olup, bu hastalarda tedavi yaklaşımı, hastanın özellikleri ve altta yatan neden ve eşlik eden diğer olası komplikasyonlara göre değişiklik göstermektedir. Postoperatif solunum yetmezliği gelişimi açısından riskli olan hastaları önceden belirleyip, PSY gelişimi için koruyucu önlemlerin alınması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Canet J, Gallart L. Postoperative respiratory failure: pathogenesis, prediction, and prevention. *Curr Opin Crit Care* 2014; 20: 56-62.
2. Arozullah AM, Daley J, Henderson WG, Khuri SF. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 2000; 232: 242-53.
3. Johnson RG, Arozullah AM, Neumayer L, Henderson WG, Hosokawa P, Khuri SF. Multivariable predictors of postoperative respiratory failure after general and vascular surgery: results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1188-98.
4. Jaber S, Michelet P, Chanques G. Role of non-invasive ventilation (NIV) in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 253-65.
5. Ozyilmaz E, Kaya A. The effect of non-invasive mechanical ventilation in postoperative respiratory failure. *Tuberk Toraks* 2012; 60: 185-92.
6. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 671-8.
7. Yang CK, Teng A, Lee DY, Rose K. Pulmonary complications after major abdominal surgery: National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J Surg Res* 2015; 198: 441-9.
8. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1241-9.
9. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, Tremper KK, Shanks A, Kheterpal S. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 115: 44-53.
10. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32: 88-105.
11. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. *Br J Anaesth* 2017; 118: 317-34.
12. Hedenstierna G. Oxygen and anesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward? *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 675-85.

13. Gupta H, Gupta PK, Fang X, Miller WJ, Cemaj S, Forse RA, et al. Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest* 2011; 140: 1207-15.
14. Kor DJ, Warner DO, Alsara A, Fernandez-Perez ER, Malinchoc M, Kashyap R, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology* 2011; 115: 117-28.
15. Johnson AP, Altmark RE, Weinstein MS, Pitt HA, Yeo CJ, Cowan SW. Predicting the Risk of Post-operative Respiratory Failure in Elective Abdominal and Vascular Operations Using the National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) Participant Use Data File. *Ann Surg* 2017; 266: 968-74.
16. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V, British Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline G, Group BTSEOGD. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017; 72: ii1-ii90.
17. Mauri T, Turrini C, Eronia N, Grasselli G, Volta CA, Bellani G, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1207-15.
18. Sztymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1780-6.
19. Stephan F, Barrucand B, Petit P, Rezaiguia-Delclaux S, Medard A, Delannoy B, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Positive Airway Pressure in Hypoxemic Patients After Cardiothoracic Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 313: 2331-9.
20. Huang HW, Sun XM, Shi ZH, Chen GQ, Chen L, Friedrich JO, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Versus Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation on Reintubation Rate in Adult Patients After Extubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med* 2018; 33: 609-23.
21. Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-61.
22. Jaber S, Chanques G, Jung B. Postoperative noninvasive ventilation. *Anesthesiology* 2010; 112: 453-61.
23. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602426.
24. Auriant I, Jallot A, Herve P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1231-5.
25. Jaber S, Delay JM, Chanques G, Sebbane M, Jacquet E, Souche B, et al. Outcomes of patients with acute respiratory failure after abdominal surgery treated with noninvasive positive pressure ventilation. *Chest* 2005; 128: 2688-95.
26. Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015: 420513.
27. Garcia-Delgado M, Navarrete-Sanchez I, Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 146-52.

Toraks Travmaları

Burcu Ancın
Erkan Dikmen

Giriş

Travmaya bağlı ölümler; tüm ölüm nedenleri içerisinde kanser ve kardiyovasküler hastalıklardan sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Travmaya bağlı ölümlerin %25'inin nedeni ise toraks travmalarıdır. Gençlerde travmanın en sık sebebi trafik kazaları iken, yaşlılarda en sık düşmedir (1).

Toraks travması; künt ve penetran travmaya bağlı göğüs kafesi ve içindeki organların yaralanmasıdır. Travmaların yaklaşık %70'i künt toraks travmasıdır. Toraks travmasında; solunum ve dolaşım sistemlerinin etkilenmesi temel problemdir.

Trafik kazaları, iş ve ev kazaları, düşme, doğal afetler, darp, savaş, kesici-delici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları travmanın oluşmasına sebebiyet vermektedir. Tıp dünyasındaki gelişmeler ve emniyet kemeri, işyeri güvenliğinin sağlanması gibi güvenlik önlemlerinin geliştirilmesi toraks travmalarına bağlı mortalityeyi %62'den, %4–7'lere kadar düşürmüştür (2).

Toraks travması sonrası; tansiyon pnömotoraks, kardiyak tamponad, hava yolu obstrüksiyonu, kontrolsüz kanama gibi nedenler erken ölüme (30 dakika–3 saat) neden olmakla beraber, göğüs travmalarının yaklaşık %75'i tüp torakostomi ve volüm desteği ile tedavi edilebilir (3).

Göğüs Duvarı Yaralanmaları

Travma ile gelen hastalarda göğüs ağrısı veya nefes darlığı olması durumunda olası

toraks travması açısından dikkatli olunmalıdır. Hastayı öncelikle detaylı bir fizik muayene ile değerlendirmek gereklidir.

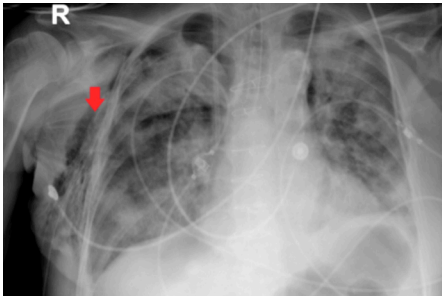
İnspeksiyon ile göğüs duvarı hareketleri izlenmeli, solunuma katılmayan taraf veya paradoks hareket varlığı değerlendirilmelidir. Ekimoz gibi yüzeysel cilt lezyonları travmanın lokalizasyonu ile ilgili bilgi verebilmektedir. Boyun venöz dolgunluğu varlığında, kardiyak tamponad şüphesi akla gelmelidir. Palpasyon ile kostalar ve sternum üzerinde hassasiyet ve cilt altı amfizem değerlendirilebilir. Perküsyon ile pnömotoraksta hipersonorite mevcutken, hemotoraks varlığında ise matite alınır. Okültasyon ile de solunum seslerinin varlığı ve karakteri değerlendirilir.

Eğer hasta stabil değil ise ve hemotoraks ve/veya pnömotoraks şüphesi varsa radyolojik görüntüleme yapmaksızın sadece fizik muayene ile tüp torakostomi uygulanabilir. Ardından radyolojik tetkikler ile taniya gidilmelidir (4).

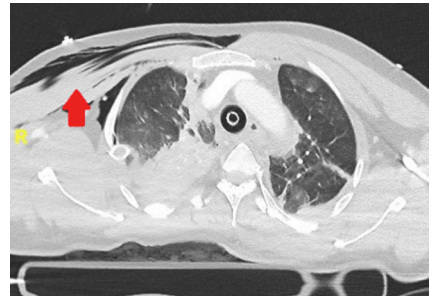
1- Cilt ve Yumuşak Doku Yaralanmaları

Göğüs duvarı; direkt olarak aortadan dallanan ve her kostaya eşlik eden interkostal arterler ve sternumun iki yanından seyreden torasika interna arterinden beslenen zengin vasküler ağa sahiptir. Kosta fraktürü sonrası interkostal damarlardan, kırık yüzeylerinden ve kas yırtıklarından kanama sonucu hematoma gelişebilir. Hematom nedeniyle transfüzyon veya hematomun drenajı gerekebilir.

Cilt altı amfizemi, cilt altında hava bulunmasıdır. Palpasyon ile karakteristik kreptasyon hissedilebilir veya görüntüleme yöntemleri ile cilt altı dokularla hava varlığı gösterilebilir (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1: Kardiyopulmoner resusitasyon sonrası posteroanterior akciğer grafisinde cilt altı amfizem (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden)



Şekil 2: Araç içi trafik kazası sonrası pnömotoraks olan ve göğüs tüpü takılan hasta cilt altı amfizem, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

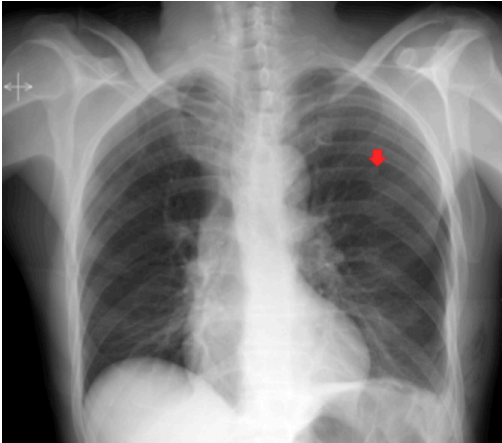
Travma sonrası cilt altı amfizemin başlıca nedenleri şunlardır:

- Pnömotoraksta göğüs duvarındaki defektten toraks dışına hava çıkışı
- Küçük bronş veya periferik alveol hasarlarından perivasküler alan boyunca ilerleyen havanın mediasten veya hilusa sızması
- Trakea veya majör bronş rüptürü ile mediastene hava geçişi
- Özefagus perforasyonu ile mediasten ve boyuna hava yayılımı
- Plevraya ulaşmayan penetran yaralanmalarda (toraksa nafiz olmayan) cilt altına hava girişi

Primer patolojinin tanı ve tedavisi cilt altı amfizeminin gerilemesi için yeterlidir. Semptomatik olmayan hafif cilt altı amfizemlerde havanın yumuşak dokular tarafından rezorbe edilmesi beklenebilir. Havanın drenajı için cilt ve cilt altı dokuya yaklaşık 2 cm'lik bir kesi yapılabilir veya geniş lümenli intraketler cilt altına yerleştirilerek havanın drenajı sağlanabilir (4).

2- Kot Fraktürleri

Toraks travmaları sonrası en sık görülen durum kosta fraktürleridir ve hastaneye yatan hastaların çoğunluğunu oluştururlar (**Şekil 3**). Travma sonrası en fazla kırılan kostalar 4–9. kostalardır. Bu kırıklarda akciğer, plevra, bronş ve kardiyak yaralanmaların olabileceği akılda tutulmalıdır. Birinci ve ikinci kostalar en sağlam kostalardır. Klavikula, skapula ve omuz tarafından korunmaktadırlar. Kırılmaları için büyük kuvvet gereklidir. Birinci ve ikinci kosta kırıklarına komşulukları nedeniyle subklavyen damar yaralanmaları eşlik edebilir (4). 9–11 kosta kırıkları intraabdominal yaralanmalara neden olabilir. Bu nedenle ultrason veya tomografi gibi görüntüleme yöntemleri



Şekil 3: Yüksekten düşme sonrası posteroanterior akciğer grafisinde multiple kosta fraktürleri (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

ile organ hasarı araştırılmalıdır. Sol kosta kırıklarında dalak yaralanması, sağ kosta kırıklarında ise karaciğer yaralanması olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır (5).

Kosta kırıkları pulmoner komplikasyonlara neden olabilmektedirler. Komplikasyon oranları genellikle kırık sayısı ile paralellik gösterir, kırık sayısı arttıkça komplikasyon oranı da artar. Kosta fraktürünün erken komplikasyonları hemotoraks ve pnömotoraks, geç komplikasyonları ise atelettazi ve pnömonidir.

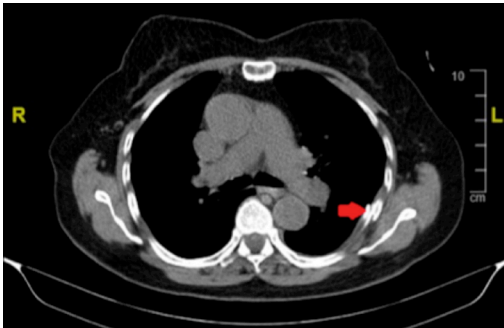
Kot kırığının en önemli belirtisi ağrıdır. Anteriorda, kostokondral bileşkedeki ayrılma ve kırılmalar daha ağırlı seyretmektedirler. Ağrı öksürmek ve nefes almakla artar. Ekimoz ve kaburga üzerinde kas spazmı da eşlik edebilir. Tanıda akciğer grafisi ancak %50 oranında kosta fraktürlerini gösterebilir fakat intratorasik ve mediastinal yaralanmalar hakkında da fikir vermektedir. Bilgisayarlı tomografi ile kırıklar (Şekil 4) ve eşlik eden diğer patolojiler değerlendirilebilir (7).

Kosta fraktürlerinin başlıca tedavisi ağrı kontrolüdür. Eğer toraks travmalı hastalarda ağrı kontrolü iyi yapılmazsa sekresyon birikmesi ve atelettazi gelişebilir. Kırıkların iyileşmesi 3–6 hafta arasında olur. İlk 1–2 hafta analjezik tedavi verilmesi çoğunlukla yeterlidir. Ağrı kontrolünde non-steroid analjezikler ve narkotik analjezikler kullanılabilir. Şiddetli ağrısı olan hastalarda bölgesel anestezi teknikleri olan interkostal sinir blokajı, intraplevral analjezi, torasik epidural da blok tercih edilebilir (4).

Kot kırığı olan hastalarda cerrahi tedavi;

- Başka sebep ile torakotomi yapılacak ise,
- Hasta mekanik ventilasyondan yeterince fayda görmüyor ise,
- Toraks duvarı bütünlüğü ağır derecede bozulmuş ise,
- Analjezik tedavi verilmesine rağmen solunumu bozan ciddi ağrısı olanlarda,
- Kalıcı veya ilerleyici akciğer fonksiyon kaybı olan hastalarda uygulanır (8).

Pnömoni kosta fraktürü olan hastalarda geç dönem komplikasyonudur. Konservatif tedavi gören hastalarda, ağrı nedeniyle solunum sıkıntısı ve vital kapasitede



Şekil 4:

Yüksekten düşme sonrası kosta fraktürü bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

azalma olabilmektedir. Bu durumun da pulmoner enfeksiyon, atelettazi gibi komplikasyonlara daha fazla neden olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeplerle son yıllarda yelken göğüs olmasa dahi ikiden fazla kot kırığının olduğu durumlarda da cerrahi stabilizasyon bazı çalışmalarda önerilmektedir (9).

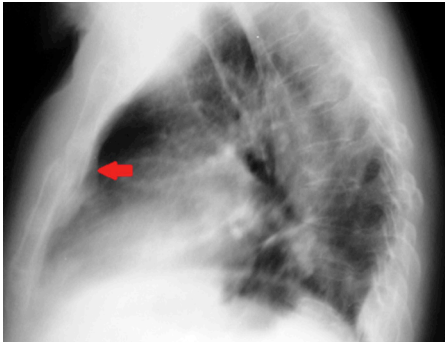
Çocuklarda kemik elastikiyeti fazladır. Bu nedenle kaburga kırığı olmadan da ciddi iç organ hasarı olabileceği unutulmamalı ve kaburga kırığı varsa bunun ağır bir travmanın göstergesi olduğuna dikkat edilmelidir (10).

3- Sternum Fraktürü

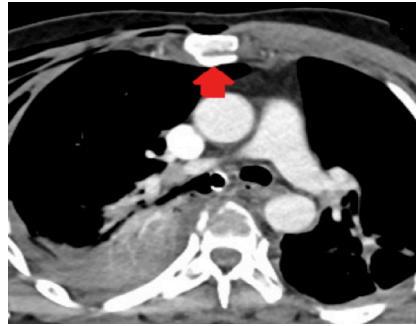
Toraks travmaları sonrası sternum fraktürü kosta fraktürlerine oranla daha az görülmektedir. Genellikle araç içi trafik kazalarında göğüs ön duvarının direksiyona çarpması sonucunda olur. Emniyet kemeri kullanılması da bazen sternum fraktürüne yol açmaktadır.

Sternum üzerinde ağrı, ekimoz, palpe edilebilen deformasyon ve krepitasyon olabilir. Hastanın semptomlarına solunum sıkıntısı da eşlik edebilir. Bazı hastalarda myokard kontüzyonu görülebilir. Bu nedenle şüphe olduğu zaman mutlaka EKG çekilmesi ve ekokardiyografi yapılması gereklidir. Hastanın 12 saat EKG monitorizasyonu ile izlenmesi önerilmektedir.

Tanıda akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi ve ultrason kullanılabilir. Postero-anterior akciğer grafisi; %50 oranında bir sensitivite ile sternum fraktürü olduğunu gösterir. Lateral grafinin ise sensitivitesi daha yüksektir (**Şekil 5**). Tomografi ise sternum fraktürü ve eşlik eden patolojileri göstermede yarar sağlamaktadır (**Şekil 6**).



Şekil 5: Araç içi trafik kazası sonrası sternum fraktürü, lateral direk grafi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).



Şekil 6: Araç içi trafik kazası sonrası sternum fraktürü, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

İzole sternum fraktürünün mortalitesi %0.7'dir. Bu hastalarda yaklaşık 10 haftada tamamen iyileşme sağlanır. Tedavi de ağrı kontrolü sağlanmalı ve yaklaşık 1 ay sırt üstü yatarak yatak istirahatı önerilmelidir. İzole sternum fraktürü olan ve ek yaralanması olmayan hastaların %95'i sadece ağrı kontrolü yapılarak tedavi edilebilir. Az sayıda hastada parçalı sternum fraktürü olur ve bu durum ağrı, solunum sıkıntısı ve fiziksel deformiteye neden olur. Bu hastalarda cerrahi fiksasyon uygulanır (12).

4- Yelken Göğüs (Flail Chest)

Yelken göğüs; toraks duvarında en az dört kostanın en az iki yerden kırılması, parçalı sternum kırıkları veya kostakondral eklem ayrılması sonucu meydana gelir. Travmalı göğüs duvarının kalan göğüs duvarı ile bağlantısı kaybolduğu için yelken göğüs oluşur. Kırık segment inspiryumda içeri, ekspiryumda dışarı doğru hareket eder ve bu durum paradoksal hareket olarak adlandırılır. Posteriora kas gruplarının yoğunluğu ve skapula nedeniyle yelken göğüse bağlı paradoksal solunum daha az görülür. Paradoks hareket yelken göğüs olan tarafta negatif inspiratuar güç meydana getirir ve o taraf akciğerin ekspansiyonunu önler. Ventilasyon azalır ve sekresyon atılımı güçleşir, atelektazi gelişir. Genellikle pulmoner kontüzyon da eşlik eder. Solunum yetmezliğinin en önemli sebebi bu kontüzyonlu akciğer dokusudur. Yapılan çalışmalarda yelken göğüsün tek başına mortalitesi %16 iken, yelken göğüs ve pulmoner kontüzyonun birlikte olması durumunda bu oran %42'ye yükselmektedir.

Yelken göğüste hemodinamiyi etkileyen en önemli durum mediasteninin sallanması olarak tanımlanan "Mediastinal Flatter"dır. Toraks duvarındaki paradoks hareket, inferior ve superior vena kavada bükülmelere neden olur. Kalbe dönen kan azalır, kardiyak output düşer. Hipotansiyon, senkop ve ani kardiyak arrest meydana gelebilir.

Travma hastalarında fizik muayene ile paradoks hareket varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Travma sonrası erken dönemde kas spazmı nedeniyle paradoks hareket gizlenebilir. Ağrı, hassasiyet ve krepitasyon görülebilir. Hastalarda genellikle nefes darlığı mevcuttur. Klinik görüntüleri yanıltıcı olabileceği için bu hastalar monitörize edilmeli ve tansiyon, ritim ve arter kan gazı takibi yapılmalıdır.

Tanıda kırık kostaları göstermede akciğer grafisi (**Şekil 7**) kullanılabilir. Posterior ve lateraldeki kırıklar tespit edilebilirken, anteriordaki kırıklar ve kosta ayrılmaları tespit edilemez. Hem kosta fraktürlerinin hem de akciğer hasarının gösterilebilmesi için bilgisayarlı tomografi (**Şekil 8**) akciğer grafisinden daha hassas bir yöntemdir.

Tedavide ağrı kontrolü, solunum fizyoterapisi ve bronş temizliği yapılmaktadır. İnhaler oksijen, mukolitik ajanlar ve inhaler bronkodilatatörler de kullanılmaktadır. Dıştan bandajlama, yelken göğüs tarafına yatırma gibi pozisyonel önlemler alınabilir. Eksternal fiksasyon, internal pnömatik stabilizasyon ve operatif fiksasyon diğer tedavi seçenekleridir.



Şekil 7: Yelken göğüslü bir hastanın akciğer grafisi.

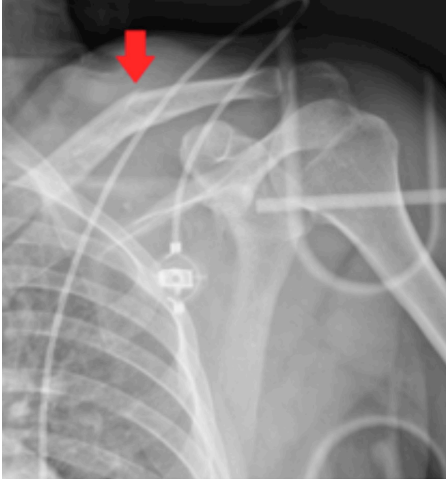


Şekil 8: Yelken göğüslü bir hastanın bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

Günümüzde en çok tercih edilen yöntem; internal pnömatik stabilizasyon olarak adlandırılan mekanik ventilasyondur. Volüm kontrollü ventilatör ile tedavi göğüs duvarının fibröz stabilizasyonu sağlanana kadar uygulanır. Üç hafta süre ile paradoksal hareket sonlanana kadar devam edilir (4–13).

5- Klavikula Kırıkları

Klavikula kırığı, künt toraks travmalarında sıklıkla görülmektedir. Genelde 1/3 orta bölümden kırılır (**Şekil 9**). Emniyet kemeri kullanımı, klavikula kırıklarını artırmıştır. Hareket ile artan ağrı, şişlik, ekimoz ve hassasiyet olmaktadır. Aynı tarafta kosta ve



Şekil 9: Araç içi trafik kazası sonrası sol klavikulada kırık, direk grafi ve bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

kol kırıkları ile birlikte olabilir. Genelde sekiz bandajı ile kolun arkaya çekilmesi tedavi için yeterli olur. Ancak hasta uyumu zordur ve genellikle doğal seyirde kaynama gelişir. Aşırı deplase kırıklarda cerrahi redüksiyon gerekebilir (14).

6-Skapula Kırıkları

Nadir görülen bir patoloji olan skapula kırıkları şiddetli travmanın göstergesidir. Skapula kaslar tarafından çok iyi bir şekilde örtüldüğü için rölatif bir korunmaya sahiptir. Akciğer kontüzyonu, kosta kırıkları, subklaviyan, aksiler ve brakial arter yaralanmaları ve brakial pleksus zedelenmesi ile birlikte olabilir. Tipik fizik muayene bulguları; ekimoz, şişlik, krepitasyon ve hassasiyettir. Omuz hareket açıklığı sınırlanmıştır.

Genel olarak skapula kırıklarında konservatif tedavi uygulanır. Kolun askı bandaja alınması yeterlidir (4–14). “Skapulotorasik dislokasyon”da skapula, nörovasküler yapıları, ligamanları ve kas yapıları ile toraks duvarından ayrılır. Etkilenen ekstremitenin nörovasküler bütünlüğünü korumak ve omuzun stabilizasyonunu sağlamak için cerrahi fiksasyon gerekebilir. Geç kalmış olgular ise ampütasyona kadar gidebilir (13).

Akciğer Yaralanmaları

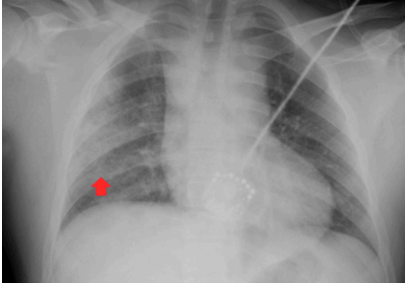
1- Pulmoner Kontüzyon

Pulmoner kontüzyon; dışarıdan gelen bir travma ile akciğer dokusunda belirgin bir laserasyon olmadan ortaya çıkan interstisyel ve alveolar hasar olarak tanımlanır. Yaralanmaya bağlı akciğer dokusu içine ödem ve kanama olur (4).

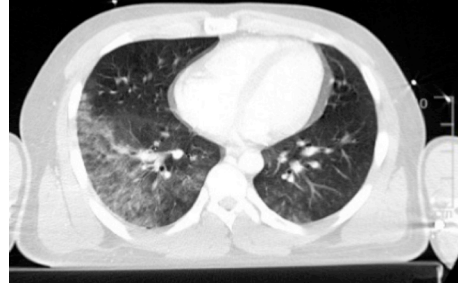
Toraks travmalarında en sık karşılaşılan akciğer yaralanmasıdır. Hem penetran hem künt travma sonrası görülebilir. Künt toraks travmalarında %30 ile %70 arasında görülmektedir. Trafik kazalarından ve yüksekten düşmelerden sonra sıklıkla görülür (15).

Hastalarda dispne, takipne, taşikardi, siyanoz, hipotansiyon ve göğüs duvarında yaralanma görülebilir. Pulmoner kontüzyona spesifik bir bulgu yoktur ama hemoptizi ve oskültasyonda raller duyulması pulmoner kontüzyonu akla getirmelidir. Genellikle kosta fraktürleri eşlik eder. Yelken göğüs durumunda da kontüzyon çoğunlukla mevcuttur. Çocuklarda ve gençlerde göğüs duvarı elastikiyeti erişkinlere göre daha fazladır. Bu nedenle travmada daha fazla kuvvet göğüs duvarının içine iletilir. Çocuklarda kosta veya sternum kırığı olmasa da pulmoner kontüzyon olabilir (16).

Akciğer kontüzyonu yaralanma anında olmasına rağmen, akciğer grafisinde travmadan sonraki ilk 6 saat görülmeyebilir, 24 saat içinde hemoraji ve ödem ge-



Şekil 10: Araç içi trafik kazası sonrası pulmoner kontüzyon, direk grafi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).



Şekil 11: Araç içi trafik kazası sonrası pulmoner kontüzyon; bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

lişmesi ile görünür hale gelir (**Şekil 10**). 24 saat içinde gelişen konsolidasyonun aynı zamanda; aspirasyon, pnömoni, yağ embolisi gibi durumlarda da gelişebileceği unutulmamalıdır. BT pulmoner kontüzyonu göstermede çok daha iyi bir yöntemdir. Kontüzyon; travmanın olduğu bölgede, segmenter olmayan bir alanda buzlu cam görünümü veya konsolidasyon şeklinde görülür (**Şekil 11**).

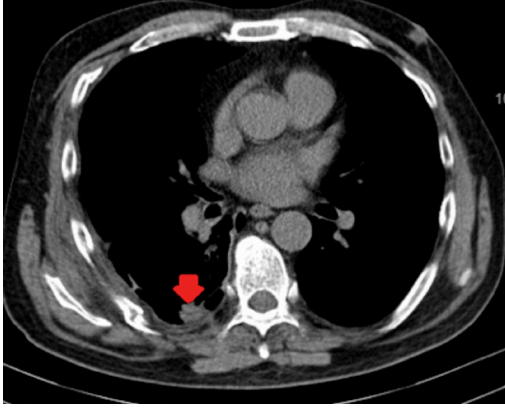
Pulmoner kontüzyonun primer tedavisi destektir. Arteryal kan gazı takibi yapılarak hipoksinin giderilmesi, sekresyonların temizlenmesi ve fizyoterapi uygulanır. Geniş alanı etkileyen kontüzyonlarda mekanik ventilasyon gerekebilir. Eğer sadece bir akciğerde kontüzyon var ise; çift lümenli tüp ile entübasyon yapılarak ve iki ayrı ventilatör kullanılarak, bir akciğer hiperekspansiyondan, diğeri de kollapse korunabilir; çünkü kontüzyon olan ve sağlam akciğerin kompliyansları farklıdır (18).

İzole akciğer kontüzyonu olan hastalarda mortalite oranı %11 iken eşlik eden başka yaralanmalar da mevcutsa bu oran %22'ye kadar çıkmaktadır

Travmadan 7-8 gün sonra akciğer kontüzyonunda iyileşme yok ise; enfeksiyon, atelektazi, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gibi komplikasyonlar akla gelmelidir. Kontüzyon sonrası pnömoni gelişme oranı yaklaşık %20'dir. Profilaktik antibiyotik kullanımı ve erken dönemde steroid kullanımı tartışmalıdır. Profilaktik antibiyotik kullanılmasını öneren ve sadece enfeksiyon bulguları varsa antibiyotik kullanımını öneren çalışmalar mevcuttur (19).

2- Pulmoner Hematom

Pulmoner hematom; hem künt hem penetran travmalardan sonra görülebilir. Kontüzyondaki gibi akciğer dokusu içine kanama ile olur; ancak akciğer içinde yer kap-



Şekil 12: Yüksekten düşme sonrası multiple kosta fraktürü kontüzyon ve pulmoner hematoma (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

layıcı bir lezyon olarak görülür (4). Pulmoner kontüzyon sonrası hematoma oluşma oranı %4 ile %11 arasındadır (**Şekil 12**) (19).

Hastalar genellikle asemptomatiktir. Hemoptizi ve göğüs ağrısı görülebilir. Pulmoner hematomlar genellikle gaz değişimini etkilemez ve şunt oluşumuna neden olmazlar. Göğüs duvarının alt kısmı daha fazla sıkışabildiği için, hematoma daha sık olarak alt loblarda ve subplevral olarak görülür.

Travmadan sonra erken dönemde direk grafide hematoma görülmeyebilir. İlerleyen günler içerisinde 2–5 cm çapında keskin sınırlı pulmoner nodül olarak görülür. Bilgisayarlı tomografi daha doğru ve erken tanı konulmasına yardımcı olur.

Bilgisayarlı tomografide hematoma görüntüsü, travmadan yaklaşık 2–4 hafta sonra kaybolur. Bazı hastalarda rezorbsiyon bir aşamada durur ve 4 haftadan sonra da nodül görünümü devam edebilir. Böyle durumlarda şüphe varsa nodülden biyopsi alınması gerekmektedir.

Tedavisi destek tedavisidir. Akciğer absesi ve enfeksiyon gelişebilir, bu nedenle tamamen rezorbe oluncaya kadar takip edilmelidir. Bu durumlarda ateş yüksekliği ve dispne de görülebilir. Profilaktik antibiyotik kullanımı tartışmalıdır, öneren çalışmalar mevcuttur (4–20).

3- Pulmoner Parankimal Laserasyon

Akciğer laserasyonu; toraks travması sonrası akciğer parankiminde yırtılmaların oluşması ve bu bölgeye hava ve kan dolmasıdır. Pulmoner parankimal laserasyonlar sıklıkla penetran toraks travmalarında görülür. Künt travmalarda ise kot fraktürlerine bağlı gelişebilir veya yüksek basınç akciğer dokusunda laserasyona neden olabilir. Akciğerin elastik yapısı nedeniyle laserasyona bitişik sağlıklı akciğer dokusu geri toplanarak (elastik recoil) içi boş yuvarlak ya da oval defektler oluşturur. Bunun

sonucunda akciğer laserasyonu diğer solid organlarda görülen lineer defektlerden farklı bir morfolojik yapı gösterir (17).

Pulmoner laserasyonlar genellikle kontüzton ile birlikte olduğu için erken dönem direk grafi ile ayırt edilmesi zordur. Bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilir (**Şekil 13**) (19).

4 tip pulmoner laserasyon tanımlanmıştır.

Tip 1: Elastik göğüs duvarının kompresyonu nedeniyle alttaki havayla dolu akciğerde rüptür

Tip 2: Göğüs duvarının alt kısmının kompresyonu sonucu alt lobun vertebraya doğru ani yer değiştirmesiyle yırtılması

Tip 3: Kosta kırıklarının yakınında bulunan kırık uçların neden olduğu küçük periferik laserasyonlar

Tip 4: Ani göğüs duvar kompresyonu nedeniyle akciğerin yer değiştirmesi sırasında plöro-pulmoner bir adezyonun neden olduğu yırtılma

En sık görülen laserasyon tip 1, en az görülen ise tip 2'dir. Gençlerde en sık tip 1 laserasyon görülür. Yaşlılarda ise en sık tip 3 laserasyon görülür. Tip 4 yalnızca operasyon sırasında ya da postmortem çalışmalarda tanınabilir.

Klinik olarak hemoptizi ile kendini gösterir. Eğer laserasyon plevral alan ile ilişkili ise, pnömotoraks, hemotoraks ile sonuçlanabilir. Bu durumlarda acil göğüs tüpü takmak gerekebilir. Bu sayede hem akciğer ekspansiyonu sağlanır, hem de kanamanın şiddetinin belirlenir. Hava kaçağı ve kanama miktarına göre cerrahi kararı alınabilir. Laserasyona uğramış akciğer dokusunun primer onarımı yeterli olacaktır.



Şekil 13: Bıçaklanma sonrası akciğer laserasyonu, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

Şiddetli toraks travmalarında yaygın laserasyonlar olabilir. Akciğer parankiminin vulvulus veya torsiyonu görülebilir. Ciddi veya bir başka deyişle derin laserasyonlarda (akciğerin 1/2 veya 1/3 dış kısmında lokalize) wedge rezeksiyon, traktotomi veya lobektomi yapılabilir. Pnömonektomi, hilusa yakın vasküler yaralanması olan hastalarda istenmemekle birlikte nadiren yapılmaktadır (21).

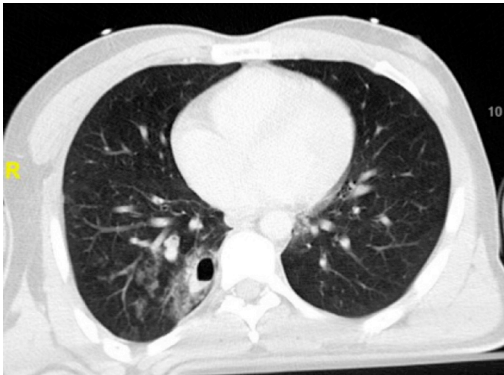
4- Travmatik Pulmoner Psödokist (Pnömatosel)

Travmatik pulmoner psödokist, toraks travması sonrasında gelişen, akciğer parankimi içinde, içi hava dolu kistik lezyonlardır (**Şekil 14**). Sıklıkla künt travma sonrasında gelişir ama penetran toraks travmalarından sonra da görülebilir.

Çocuklar ve genç erişkinler, visseral plevranın intakt kalmasını sağlayan göğüs duvarlarının aşırı fleksibilitesi nedeni ile bu tür yaralanmalara daha açıktırlar. Bu nedenle travmatik psödokist olan hastaların %85'i 30 yaşın altındadır.

Travmatik pulmoner psödokistler asemptomatik olabilir veya ağrı, hemotizi ve dispne ile birlikte olabilirler. Akciğer grafilerinde tesbit edilebilirler. Hava-sıvı seviyesi ve pulmoner kontüzyona bağlı olarak çevresinde konsolide akciğer görülebilir. Erişkinlerde akciğer grafisinde akciğer apsesine, tüberküloza veya kaviter bronş karsinomuna benzer görünüm vardır. Çocuklarda ise pnömatosel, pulmoner kist veya pulmoner sekestrasyonla karışabilir. Bilgisayarlı tomografi bu lezyonların gösterilmesinde en iyi yöntemdir. Direk grafide gösterilemeyen kistler de bilgisayarlı tomografide gösterilebilir. Psödokistlerin radyolojik rezolüsyonu genellikle 2-3 ay içinde olur.

Psödokistler genellikle spesifik tedavi gerektirmeyen benign lezyonlardır. Destek tedavisi uygulanır. Hemoptizi çoğu zaman yaşamı tehdit edici değildir, ancak nadiren de olsa endobronşiyal kanamayı kontrol etmek için acil lobektomi gerektiren olgular bildirilmiştir.



Şekil 14: Yüksekten düşme sonrası travmatik pulmoner psödokist, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

Enfeksiyon nadiren gelişir. Profilaktik antibiyotik tedavisi verilmemektedir. Enfekte olan kistlerde medikal tedavi uygulanır, cevap alınamazsa cerrahi eksizyon uygulanır.

Barotravma ve Akciğer Blast Yaralanmaları

Akciğer barotravması intraalveoler basınç artışı ile oluşmaktadır. Mekanik ventilasyon sonrasında veya dalgıçlarda görülebilir. Akciğer blast yaralanmaları ise; bir patlama sonrası oluşan, ani dış ortam hava basıncı değişikliği ve patlama dalgası sonucu gelişir. Bu hasar ile alveoller ve damarlar rüptüre olur ve alveol içine ve interstisyel alana kanama olur (22). Bur durum aynı zamanda alveol veya mevcut büllerin rüptürüne yol açabilir.

Klinikte hemoptizi, hemotoraks, pnömomediastinum, subkutan amfizem, göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı görülebilir. Akciğer grafisinde genellikle bilateral diffüz infiltrasyon olur ve günler içerisinde ilerler. Radyolojik olarak görülen tablodan çok daha ağır bir klinik tablo ve solunum yetmezliği olabilir (4). Bu hastalar, pnömotoraks ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişimi yönünden yakın takip edilmelidir.

Destek tedavisi uygulanır. Gerekli olduğu durumlarda mekanik ventilasyon uygulanabilir. Akciğer fonksiyonunu bozan pnömotoraks ve/veya hemotoraks varsa drenaj gerekebilir (4–22).

İnhalasyon Yaralanmaları

Akut inhalasyon hasarı; ısı, duman veya kimyasal iritanların solunum yoluna veya akciğer dokusuna verdiği hasardır. Üst hava yolları ısının doğrudan etkisi ile yaralanırken, alt hava yolları ise duman içerisinde bulunan gazlar ile kimyasal olarak hasar görmektedir.

Nefes darlığı, öksürük, ses kısıklığı, stridor, takipne gibi bulguları olabilir. Yüzde ve burun deliklerinde yanık, orofarinkste kurum ve karbonlu balgam görülebilir. Oskültasyonda ise ral ve ronküs duyulabilir.

Hava yolu açıklığının sağlanması tedavide en önemli basamaktır. Bunun için gerekirse endotrakeal entübasyon yapılmalıdır. Hastaya %100 oksijen verilmelidir. İnhalasyon hasarı teşhisi öykü ve solunum yollarının görsel incelemesiyle konulur. Direk laringoskopi ve/veya fleksible bronkoskopi ile orofarenksten lobar bronşlara kadar inceleme yapılmalıdır. Bu inhalasyon hasarı teşhisi için altın standarttır. Mukozal eritem, ödem, şişlik, ülserasyon veya bronkore, fibrin debrisleri ve kömürleşme varlığı görülebilir (23).

Tedavide solunum yolları açık tutulmalı, sekresyon ve nekrotik dokular temizlenmelidir. İnhalasyon hasarında tedavi genel olarak destek tedavisi şeklindedir. Bronş temizliği, sıvı replasmanı, bronkodilatör tedavi, mukolitik tedavi ve endikasyon varlığında mekanik ventilasyonu kapsar. İnhalasyon hasarının aynı zamanda sistemik toksisiteye de neden olduğu unutulmamalı, uygun tedavisi düzenlenmelidir (24).

Travmatik Asfiksi

Travmatik asfiksi; künt toraks travması sonucu gelişen, aşırı venöz basınç artışına bağlı oluşan bir tablodur. Yüzde ve gövdenin üst bölümünde peteşi, subkonjunktival kanama, servikofasiyal siyanoz ve retinal ödem nedeniyle gelişen geçici görme kaybı gibi nörolojik semptomlardır (25). Akut torasik kompresyon sendromu, ekimotik maske, Ollivier sendromu ve Perthes sendromu bu klinik tablonun diğer adlandırmalarıdır.

Travmatik asfiksinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmış olmamakla birlikte, travmanın akut olarak kalbe ve mediastene yaptığı basınç suçlanmaktadır. Travma sırasında 4 faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. Bunlar;

- Derin inspirasyon
- Kapalı glottis
- Torakoabdominal efor
- Kanın servikofasiyal alana yönelmesine neden olacak torakoabdominal kompresyondur.

Klinik ve deneysel çalışmalarda araştırmalar korkuya cevap olarak yapılan refleks davranışların da tablonun gelişmesinde önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Olguların kazaların oluşmasından kısa süre önce kazayı fark ederek derin bir inspiryum yapmaları ve valsava manevrası ile intratorasik basıncı artırmaları bu mekanizmanın oluşmasına sebep olur. Kazanın oluşmasını fark etmeyen olgularda bu tablo gelişmez.

Klinikte baş ve boyunda siyanotik hemorajik görünüm, skleral ve subkonjunktival kanamalar ve kraniyo servikal peteşiler olur. Bu görüntü genelde 72 saat içinde kaybolur. Serebral kanama ve akciğer dokusu içine interstisyel kanama görülebilir. Spesifik bir tedavisi yoktur. Destekleyici tedavi yapılır (26).

Travmatik Pnömotoraks

Pnömotoraks visseral ve parietal plevra yaprakları arasında hava olmasıdır (**Şekil 15**). Tanisyon pnömotoraks ise valv mekanizması ile plevral boşlukta devamlı hava birik-



Şekil 15: Pnömotoraks, direk grafi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

mesi ve basıncın artmasıdır. Tansiyon pnömotoraks hızla solunum yetmezliği, kardiyovasküler kollaps ve ani ölüme neden olabilmektedir (27).

Normal akciğerde intraplevral bölgedeki basınç atmosfere göre negatiftir. Toraks duvarında penetran bir etki olduğu zaman hava negatif basınç etkisi ile pleval boşluğa dolar. Pnömotoraks; travmatik veya travmatik olmayan olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir.

Oluş şekline göre travmatik pnömotoraks tipleri şunlardır:

- Penetran travmatik pnömotoraks (örn: delici kesici alet yaralanması)
- Künt travmatik pnömotoraks (örn: kosta kırığına bağlı parankim laserasyonu)
- Barotravma sonrası pnömotoraks (örn: barotravma sonrası bleb veya bül rüptürü sonrasında)
- İyatrojenik travmatik pnömotoraks (örn: subklavyen kateter takılması, ince iğne aspirasyon biyopsisi sonrası) (29)

Radyolojik olarak pnömotoraks sınıflandırması:

- Hafif (%10 ve altı)
- Orta (%10–60)
- Büyük (%60 ve üstü)

Fizyolojik mekanizmasına göre ise pnömotoraks şu şekilde sınıflandırılır:

- Açık pnömotoraks: Genelde penetran yaralanmalar sonrası görülür. Toraks duvarındaki defekt eğer trakea çapının 2/3'ü veya daha büyük ise belirgin derecede solunum bozukluğu ve hipoksi meydana gelebilir.
- Basit (kapalı) pnömotoraks: Genellikle künt travmalar sonrası görülmektedir, sıklıkla da kot fraktürlerine bağlı gelişir.



Şekil 16: Araç dışı trafik kazası sonrası bilateral pnömotoraks, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

- Tansiyon pnömotoraks: Akciğer parankimi ve/veya trakeobronşial sistemden intraplevral boşluğa valf mekanizması ile hava kaçağının olmasıdır.

Travma sonrası %1.8–6 oranında gözükabilen gizli pnömotoraks; bilgisayarlı tomografi ile görülebilen ancak direk grafi ile teşhis edilemeyen patolojilerdir.

Pnömotoraksın semptomları göğüs ağrısı, dispne, anksiyete, takipne, taşikardidir. Trakea karşı tarafa deviye olur. Pnömotoraks olan tarafın ekspansiyon olmadığı görülür ve o tarafta solunum sesleri alınamaz. Boyun venöz dolgunluğu olabilir.

Tanımda posteroanterior akciğer grafisi kullanılır. Ultrason ve tomografi de kullanılabilecek diğer radyolojik yöntemlerdir (**Şekil 16**).

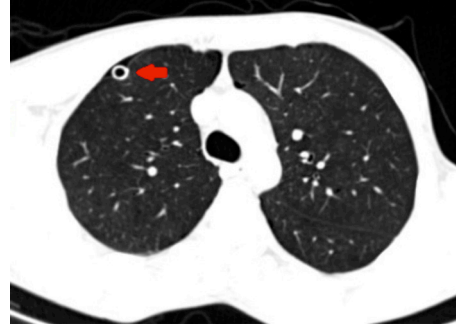
Travma sonrası pnömotoraksı ekarte edebilmek için 4-6 saat aralıklarla iki veya üç adet posteroanterior akciğer grafisi görmek gereklidir. Akciğer filminde visseral plevranın oluşturduğu pnömotoraks hattı, akciğer parankiminin görülmemesi, mediasteninin yer değiştirmesi, akciğerin kollapsı görülebilir. Tansiyon pnömotoraks; posteroanterior akciğer filminde, toraks hacminde artış, kosta aralıklarında açılma, kalbin kontralaterale deviye olması ve diyafram depresyonu gözükür.

Bilgisayarlı tomografi küçük pnömotoraksı göstermede ve pnömomediastinumu göstermede daha iyi bir yöntemdir. Ultrasonografi ise acil durumlarda kullanılabilecek hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Yatak başında kullanılabilmesi ve radyasyon içermemesi önemli avantajlardır. Gebelerde kullanılabilir (30).

Hava kaçağı durmuş veya az miktarda pnömotoraksı olan hastalarda spontan rezorpsiyon olabilir. Hastada gizli pnömotoraks var ise veya akciğer ve göğüs duvarı arasındaki mesafe 1,5 cm'den fazla değilse ve mekanik ventilatör tedavisi almayacaksa tüp torakostomi gerekmez. Orta veya büyük pnömotoraksda tüp torakostomi uygulanır (**Şekil 17** ve **18**). Toraks dreni hava kaçağı çekildikten 24 saat sonra akciğer filmi ekspansiyon ise çekilebilir. Masif hava kaçağı varsa veya akciğer ekspansiyon olmuyorsa trakeobronşial rüptür araştırılmalıdır. Açık pnömotoraksda tüp torakostomi uygulanmadan toraks duvarındaki açıklık kapatılmamalıdır, aksi halde



Şekil 17: Pnömotoraks sonrası göğüs tüpü takılan hastanın direk grafisi (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).



Şekil 18: Pnömotoraks sonrası göğüs tüpü takılmış hasta, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

tansiyon pnömotoraks gelişebilir. Tansiyon pnömotoraks durumunda ise acil olarak müdahale edilmelidir. Pnömotorakslı tarafa ikinci interkostal aralıktan midklaviküler çizgiden girilen bir iğne ile basınç boşaltılmalı ve basit pnömotoraksa dönüştürülmelidir. Daha sonra hastaya kapalı su altı drenajı uygulanmalıdır.

Eğer tüp torakostomi sonrası hava kaçağı birkaç günden fazla sürüyor ise torakoskopi ile kaçağın kaynaklandığı yer gösterilebilir ve onarılabilir. Acil torakotomi travmatik pnömotoraksta iki nedenle yapılır. Birincisi; trakea veya majör bronş yaralanması, ikincisi ise; özefagusun travmatik rüptürüdür (13).

Travmatik Hemotoraks

Travmatik hemotoraks; penetran veya künt göğüs travması sonrası plevral boşlukta kan toplanmasıdır (**Şekil 19**). Travmatik hemotoraksta hızlı tanı konulması ve tedavi edilmesi zorunludur. Kısa süreli gecikmeler bile ölüme neden olabilmektedir.

Travmatik hemotoraks aşağıdaki durumlara bağlı olarak gelişebilir:

1. Künt travma
2. Penetran (delici travma)
 - a. Keskin (kesici-delici) aletle yaralanma
 - b. Ateşli silahla yaralanma
 - c. İyatrojenik yaralanma:
 - Santral venöz kateter uygulaması esnasında
 - Torasentez yapılırken interkostal damar yaralanmalarında



Şekil 19: Yüksekten düşme sonrası sol hemotoraks, direk grafi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

- Transtorasik ince iğne biyopsisi yapılırken
- Tüp torakostomi esnasında interkostan damarların yaralanması sonucunda

Künt travmalar içinde trafik kazaları sıklıkla hemotoraksa neden olur. Bu kompresyon yaralanması veya direk travmayla olabilir. Kanama genellikle kosta fraktürleriyle kırık uçların akciğerde ve/veya interkostal damarlarda oluşturduğu hasara bağlıdır.

Penetran travmalarda hemotoraks, delici cismin cinsine ve toraks içerisinde izlediği yola bağlıdır. Ateşli silah ile yaralanmaların şiddetli genellikle kesici delici alet yaralanmalarına göre daha fazladır.

Hemotoraks toraks içine olan kanama miktarına göre sınıflandırılır. Kanama miktarı 400 ml ve daha az ise minimal, 400–1000 ml arasındaysa orta, 1000 ml'nin üzerindeyse masif hemotoraks olarak adlandırılır. Eşik seviyesinin 400 ml olarak alınmasının sebebi ön arka akciğer grafisinde sıvı miktarı yaklaşık olarak 400 ml'ye ulaştınca tanınır hale gelmesidir (31).

Travmatik hemotoraksın başlıca etkileri sonulum sistemi ve hemodinami üzerinedir. Örneğin 70 kg ağırlığındaki yetişkin erkeklerde 750 ml'ye kadar kan kaybı belirli bir hemodinamik değişikliğe yol açmazken, 750–1500 ml arası kayıplar taşikardi ve hipotansiyon gibi bulgulara neden olur. 1500–2000 ml kan kaybı ise şok tablosuna neden olur. Bir hemitoraksın hacminin 4 litreden fazla olabileceği göz önüne alınrsa, hemotoraksın hipovolemik şok ve ölümlü sonuçlanabileceği unutulmamalıdır.

İnspeksiyonda hastada anemik görünüm olabilir. Dispne ve hipovolemiye bağlı hemodinamik değişiklikler başlıca semptomlarıdır. Hemotoraks 500 cc'ye varınca kostofrenik sinüs hizasında perküsyonda matite alınır. Oskültasyonda koleksiyon bölgesinde solunum sesleri azalır (32).

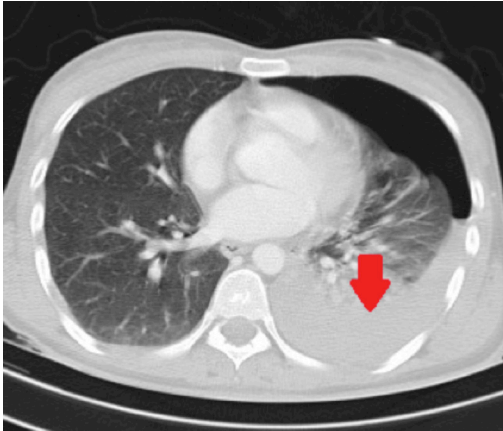
Posteroanterior akciğer grafisi tanıda ilk kullanılacak radyolojik yöntemdir. Ayakta çekilen bir akciğer grafisinde kostofrenik sinüsün kapalı görünmesi, en az 300–400 ml’lik bir hemotoraks varlığını göstermektedir. Supin pozisyonda çekilen grafilerde kan posteriora toplanacağı için tanı koymak zordur. Masif hemotoraks olan olgularda tansiyon hemotoraks olabileceği akılda tutulmalıdır. Ultrasonografinin sensitivitesi direk grafiye göre daha yüksek olmakla beraber, en iyi değerlendirme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (**Şekil 20**) (33).

Toraks travması olan hastalarda radyolojik olarak gösterilen plevral sıvının hemotoraks olduğunun kanıtlanması için torasentez şarttır (32).

Tedavide kanama miktarına göre karar verilir. Eğer hipovolemik şok durumu varsa, santral damar yolu açılarak sıvı replasmanına başlanmalıdır. Arka-orta aksiller hat ile beşinci veya altıncı interkostal aralığın birleştiği noktadan göğüs tüpü takılır. Göğüs tüpünün yeterli drenajı sağlayıp sağlayamadığı; su altı drenaj sisteminin saatlik ve günlük takipleri yapılarak ve günlük posteroanterior akciğer grafisi çekilerek değerlendirilir. Akciğerin yeterli reekspansiyonunun sağlandığı, intratorasik ek patolojinin olmadığı durumlarda, 48–72 saat sonra, günlük drenajın 50 ml’den az olması halinde dren çekilebilir.

Hemotorakslı olgularda torakotomi endikasyonları şunlardır (31):

1. Göğüs tüpü ile drenaj yapıldığında ilk drene olan miktar 1500 cc’den (20 ml/kg) fazla ise,
2. İlk 2–4 saat içinde drene olan kan miktarı saatte 200 mL’den (>2 mL/kg/saat), ilk 6–8 saat içinde drene olan kan miktarı 100 mL/saat’den fazla ise,
3. Volüm replasmanı yapılmasına ve göğüs tüpü ile drenaja rağmen, hastanın kan basıncı düşüyor, akciğer grafisinde hemotoraks görünümü genişliyor ve



Şekil 20: Bıçaklanma sonrası hemopnömotoraks, bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden).

- hemodinamik stabilite sağlanamıyor ise,
4. Posteroanterior akciğer grafisinde, ilgili hemitoraksta yaygın bir opasite saptanıyor ise,
 5. Posteroanterior akciğer grafisinde bir opasitenin görülmeye devam etmesi, hemotoraksın yeterli drene edilemediğini ve pıhtılaşmış bir hemotoraks olduğunu düşündürür. Bu da ampiyem riskinin azaltılması için boşaltılmalıdır.
 6. Hemoperikardium veya kardiak tamponad olması durumunda
 7. Aorta veya büyük damar yaralanmasının saptanması durumunda torakotomi yapılır.

Travmatik Şilotoraks

Duktus torasikus patolojisine bağlı olarak oluşan şilotoraks, göğüs cerrahisinin nadir bir komplikasyonudur. Özefajektomi sonrası insidansı %0.5 ile %3 arasında değişmektedir (36). Travmatik şilotoraksın %80'i iyatrojenik nedenlerle (özefajektomi, pnömonektomi) olmaktadır. İyatrojenik olmayan travmatik şilotoraks nadir görülür. Künt toraks travmaları sonrası insidansı %0.2 ile %3, penetran toraks travması sonrası insidansı ise %0.9 ile %1.3 arasında değişmektedir (37). Penetran olmayan travmalarda en sık neden omurganın ani hiperekstansiyonu sonucunda duktusun diyaframın hemen üstünde rüptüre olmasıdır (38).

Şilotoraks lenfatik sıvının duktus torasikustan plevral kaviteye geçmesi ile karakterize, nadir görülen bir durumdur. Komplikasyonları nefes darlığı, malnutrisyon ve lenfopeni ilişkili immünsüpresyondur (39).

Tanı torasentezle alınan plevral sıvının incelenmesiyle konulur. Normal diyetle beslenen bireylerde plevral sıvının süt benzeri olması şilotoraks lehinedir. Sıvının analizinde yüksek trigliserid ve protein seviyeleri saptanır. Şiloz sıvının kompozisyonunu **Tablo 1**'de gösterilmiştir (34).

Akciğer grafisinde şilotoraks plevral efüzyon gibi görülür. Kaçağın lokalizasyonunun bulunmasında lenfanjiyografi ve lenfosintigrafi ile SPECT/CT yapılarak, torasik kanaldaki şilöz sıvı kaçağının gösterilmesi mümkün olabilir (40).

Tedavide konservatif ve operatif tedavi modaliteleri mevcuttur.

Konservatif tedavide ilk olarak torasentez veya tüp torakostomi ile plevral kavitenin drenajı sağlanır. Bu akciğerin reekspansiyonunu sağlayarak solunum fonksiyonlarını rahatlatır. Tanı konulduktan sonra enteral veya parenteral nutrisyonel düzenlemeler hızla yapılmalıdır. Orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet verilebilir. Bunun sebebi orta zincirli yağ asitlerinin intestinal laktealleri bypass ederek direk portal sirkülasyona

Tablo 1: Şilöz sıvının kompozisyonu (34)	
Şilöz Sıvının Kompozisyonu	
PH	7.4–7.8
Dansite	1012–1025
Lenfosit	400–7000/dl
Kültür	Steril
Yağ globülleri	Sudan kırmızısı ile boyanır
Total protein	2.2–5.9 g/dl
Albümin	1.2–3.6 g/dl
Globülin	1.1–3.6 g/dl
Fibrinojen	16–24 g/dl
Total yağ	0.4–6 g/dl
Trigliserid	> plazma
Kolesterol	65–220 mg/dl
Elektrolit	= plazma
Glikoz	48–200
Kolesterol/Trigliserid	<1

geçmesidir. Eğer bu yaklaşım başarısız olursa total parenteral beslenmeye mutlaka geçilmelidir. Somatostatin veya analogu olan oktreotid kullanılabilir. Bunlar intestinal kan akımını ve şilomikron sentezini azaltırlar böylece yağ emilimi azalır. Duktus toraksusun embolizasyonu da uygulanabilecek bir diğer yöntemdir (37).

Şilotoraksta konservatif tedavi süresi 1 ile 8 hafta arasında değişmektedir. Travmatik şilotoraksta konservatif tedavi sonrası duktustaki defekt %70–75 oranında kapanır.

Cerrahi tedavide ise temel prensip şilöz kaçağın durdurulmasıdır. Bilateral şilotoraks olan hastalarda öncelikle sağ tarafa müdahale edilmelidir. Kaçak yeri bulunsun ya da bulunmasın; duktus, aortik hiatustan toraksa girdiği yerden bağlanır. Torakotomi ile başarı şansı %90'dır. Diğer alternatif tedavi yöntemleri ise videotorakoskopik girişimler, plevra-peritoneal şant, toraks içine sklerozan madde enjeksiyonu ve talk plörodezdır (13).

Trakea ve Bronş Yaralanması

Trakeobronşial ağaç yaralanmaları nadir görülmele beraber %30'a yakın mortalite-

ye sahiptirler. Trakea ve bronş yaralanmaları, penetran travmalarda künt travmalara oranla daha fazla görülmektedir (42).

Penetran travmalar, lineer veya delinme tarzı yaralanmalar olarak görülür ve %75–80 oranında servikal trakeadadırlar. Ateşli silah yaralanmaları trakeal dokunun bir kısmının kaybına neden olabilir. Künt travmalarda yaralanma, sıklıkla karinanın 1–2 cm üzerindeki torasik trakeada, kartilajinöz ve membranöz parçaların birleşim yerinde olmaktadır. Künt travmalarda bronşial ağacın rüptüre olması konusunda değişik mekanizmalar öne sürülmüştür. Hızlı çarpma ile toraksın ön arka çapı azalır ve transvers çapı artar. Bu etki ile akciğerler birbirinden uzaklaşır ve karina ve krikoid gibi fiksasyon noktalarında oluşan çekme kuvveti ile bronşial rüptür meydana gelir. Ayrıca epiglot kapalı iken trakeobronşial sistemin sternum ile kolumna vertebralis arasına sıkışmasına bağlı intrabronşial basınç artışı sonucu da rüptür oluşabilir (43).

Klinik semptomlar yaralanmanın lokalizasyonuna göre değişmektedir. Cilt altı amfizem, dispne ve solunum yetmezliği genel semptomlarıdır. Pnömotoraksta göğüs tüpü takıldıktan sonra persistan hava kaçağının olması trakeobronşial yaralanmayı akla getirmelidir. Penetran servikal trakea yaralanması olanlarda ise, yara yerinden hava çıkışı olması patognomonik bir bulgudur (42).

Görüntüleme yöntemleri ile cilt altı amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum ve trakea ve bronş duvarında interstisyel hava görülmesi trakeobronşial yaralanmayı akla getirmelidir. Direk grafide cilt altı amfizem ve pnömotoraks görülebilir. Bilgisayarlı tomografi ile de trakea ve bronşlardaki devamlılığın bozulduğu gösterilebilir (44).

Kesin tanı bronkoskopi ile konulur. Fiberoptik bronkoskopi yaralanmanın yerini ve durumunu gösterebilmek için kolay ve hızlı bir yöntemdir (42).

Tedavinin hava yolunu açık tutmak ve yaranın yönetimi olmak üzere iki ana komponenti vardır. Trakeobronşial yaralanma şüphesi olan tüm hastalarda endotrakeal entübasyon yapılmalıdır. Fiberoptik entübasyon bu hastalarda çok daha kullanışlı bir metoddur. Hastanın boynu nötral pozisyonda tutulmalıdır.

Konservatif kalınmayacak hastalarda en kısa sürede cerrahi uygulanmalıdır. Çünkü zaman geçtikçe artan skar dokusu diseksiyonu zorlaştırır. Canlılığını kaybetmiş dokular debride edildir ve uç uca anastomoz yapılır. İlk önce membranöz kısım daha sonra kartilaj kısım sütüre edilir. Havayolu mukozasının karşı karşı gelmesi gereklidir. Gereğinde trakea %50'ye varan bir oranda rezeke edilebilir. Postop dönemde anastomoz gerilimini düşük düzeyde tutmak için çene göğüs duvarına suture edilir.

Trakeotomi uygulamasının yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, mediastinit, laringo-trakeal darlık ve postoperatif disfoni gibi yan etkileri mevcuttur. Bu yüzden rutin olarak uygulamamalıdır. Eğer uygulanacaksa cerrahi insizyon hattından ayrı bir kesi ile ve anastomoz hattının 2–3 halka altından açılmalıdır (45).

Özefagus Yaralanması

Özefagus yaralanmalarının %60'ı iyatrojeniktir ve genellikle tanısız veya terapötik endoskopilerden sonra meydana gelir. Özefagus yaralanmaları; travmanın tipine göre, künt (motorlu taşıt kazası, barotravma) veya penetran (bıçaklanma) olabilir. Anatomik lokalizasyonuna göre ise servikal (%57), torasik (%26) ve abdominal (%17) özefagus yaralanması olarak üçe ayrılır. Özefagusun travmatik defektleri günümüzde hala %20'den fazla mortaliteye sahiptir.

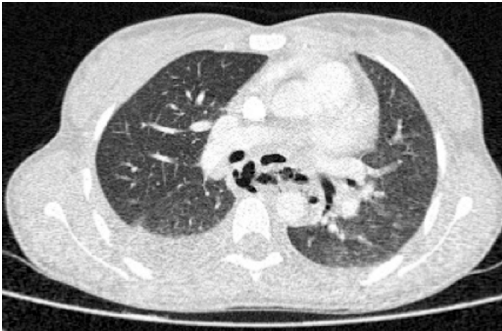
Özefagus yaralanmalarında klinik bulgular ilk anda silik olup, 24 saat içinde belirginleşir (46). Patognomonik bir semptomu yoktur. Servikal özefagus yaralanması olan hastalarda ağrı, disfaji ve cilt altı amfizem, torasik özefagus perforasyonlarında geç bir semptom olarak mediastinal kontaminasyon sonucu ateş yüksekliği, abdominal özefagus yaralanmalarında ise akut batın tablosu görülebilir.

Direk grafide; servikal cilt altı amfizem %60-90 hastada görülebilir, pnömotoraks, pnömomediastinum ve plevral efüzyon olabilir. Bu bulgular %80 oranında sol hemitorakstadır. Subdiafragmatik hava görülmesi abdominal özefagus perforasyonunu akla getirmelidir.

Torasentez veya tüp torakostomi sonrası elde edilen plevral sıvıda; yemek partikülleri görülmesi, pH'nın 6'nın altında olması ve tükürük amilazını yüksek bulunması tanıya yardımcı olur (46).

Özofagografi tanı koymada kullanılacak bir yöntemdir. Hastaya oral kontrast madde verilerek bilgisayarlı tomografi çekilebilir ve pnömotoraks, pnömomediastinum, ciltaltı amfizem, mediastinal genişleme, apse kavimleri, lezyon seviyesi ve varsa yabancı cisim görülebilir (**Şekil 21**). Ayrıca mediastindeki enfeksiyöz sürecin vertikal yayılımını da tespit etmeye yardımcı olmaktadır (47).

Batın USG ise distal özofagus rüptürlerinde batın içi serbest hava ve sıvıyı gösterebilir. Yapılan parasentezde içirilen metilen mavisi veya gıdaların görülmesi ve amilaz seviyesinin yüksek olması da tanıyı doğrular.



Şekil 21: Transözefageal ekokardi-yografi sonrası özefagus rüptürü; bilgisayarlı tomografi görüntüsü (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı arşivinden)

Rüptürün en kesin tanısı özefagoskopi ile endoskopik olarak gösterilmesidir.

Özefagus perforasyonu olan hastada yakın takip gereklidir. Geniş spektrumlu antibiyotik ve parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Pnömotoraks ve orta derece plevral efüzyonda tüp torakostomi uygulanabilir.

Medikal tedavi sadece seçilmiş hastalarda uygulanmalıdır. Medikal olarak tedavi edilen hastalar en az 7–10 gün oral verilmeksizin takip edilmelidir. Bu seyir boyunca hastalar stabil ise özofagusun bütünlüğü özofagografi ile kontrol edilir. Kaçak olmadığı gösterildiğinde hasta oral alıma başlayabilir. Sulu gıdalar başlanır ve hastanın tolerasyonu derecesinde ilerlenir. Konservatif yöntemlere rağmen 24 saat içinde hastanın genel durumunda bir iyileşme olmazsa ve sepsis bulguları gelişirse cerrahi müdahale yapılır.

Cerrahi tedavi; kontamine aralığın basit drenajı, perforasyonun primer onarımı ile debridman, özofagial diversiyon ve gecikmiş tamir veya özofajektomidir. Nadir kullanılan seçeneklerden biri de perkütan olarak perforasyon içine T-tüp yerleştirmektir.

Cerrahi tedavide amaç enfekte ve nekrotik dokuların debridmanı, perforasyonun kaçağı önleyecek şekilde kapatılması, distal obstrüksiyonun düzeltilmesi, kontamine olmuş ve enfekte alanların drenajı ve beslenme jejunostomisi açılmasıdır. Preoperatif hastanın oral alımı kesilir, iv antibiyotik tedavisi ve sıvı replasmanına başlanır. Başarılılarsa nazogastrik sonda takılır. Gerekirse plevral boşluk drene edilir (47).

Travmatik Diyafram Rüptürü

Travmatik diyafram rüptürlerinin %75'inin künt %25'inin penetran yaralanmalar sonucu oluştuğu bildirilmektedir (48). Künt travmalara bağlı en sık rüptür gelişen bölge sol diyaframın posterolateral kesimidir. Sağ taraf daha dayanıklıdır ve kısmen karaciğer tarafından korunmaktadır. Penetran yaralanmalar kesici, delici aletler veya ateşli silahlara bağlı oluşmaktadır. Penetran travmalar sonrası oluşan lezyonlar, künt travmadan sonra oluşanlara göre çok daha küçüktürler ve farkedilmeyebilirler. Ancak penetran travma ile oluşan diyafram rüptürleri daha tehlikelidir. Çünkü ilerleyen dönemlerde diyafram hernisine ve intraabdominal organların strangülasyon ve nekrozuna neden olabilirler (49).

Torasik veya abdominal bulgular görülür. Azalmış solunum sesleri, kosta fraktürleri, yelken göğüs, hemotoraks veya pnömotoraks görülebilir. Bağırsak seslerinin toraksta duyulması diyafram rüptürü için patagnomoniktir. Karın ağrısı, bulantı, barsak seslerinin olmaması görülebilecek abdominal bulgulardır.

Çekilen posteroanterior akciğer grafisinde diyafram rüptürüne ait bazı patagnomonik görüntüler vardır. Bunlar; nazogastrik tüpün toraksta görülmesi, sağ hemito-

raksta karaciğerin görülmesi ve göğüs boşluğunda herniye olmuş barsak görülmesidir. Direk grafi sol taraflı diyafram rüptürlerini %27–62 oranında gösterebilirken, sağdaki rüptürlerin %17'sini gösterir. Bilgisayarlı tomografi diyafram rüptürünü göstermede daha yararlıdır aynı zamanda diğer iç organ hasarlarını da göstermektedir. Bilgisayarlı tomografide diyafram rüptürü bulguları kesintili görünümlü diyafram ve abdominal organların toraksa herniasyonudur. Acil serviste hızlı bir yöntem olan ultrasonografi de tanıda kullanılabilir (50).

Hastaların çoğunda morbidite ve mortalite, eşlik eden yaralanmalardan kaynaklanmaktadır. Bu yüzden öncelikle hayati tehlike oluşturabilecek patolojilere öncelik verilmelidir. Trakotomi ve/veya laparotomi yapılabilir. Yeni çalışmalarda VATS (video assisted thoracoscopic surgery) ile onarımın da yapıldığı bildirilmektedir. Herniye olan abdominal organlar karın boşluğundaki konumuna dikkatlice indirilmelidir. Nekroze dokular debride edilmeli ve oluşan defekte kas dokusu gibi canlı dokular getirilmelidir. Debridmanın yetersiz yapılması getirilen kas flebinin nekroze olmasına ve onarımın başarısız olmasına neden olur. Protez materyaller de alternatif olarak kullanılabilir. Fakat enfeksiyon riski yüksektir (49).

Travmatik Kardiyak Yaralanmalar

Künt ve/veya penetran toraks travmaları kardiyak yaralanmaya neden olabilmektedirler. Kardiyak yaralanma oranı penetran travmalarda daha yüksektir.

Penetran kardiyak yaralanmalarda, sağ ventrikül anatomik pozisyonu nedeniyle en sık etkilenen bölgedir. Travmaya bağlı myokardiyal laserasyon, myokardiyal perforasyon, koroner arter yaralanması, kapak hasarı, tamponad ve hemotoraks görülebilmektedir.

Kesici delici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları genellikle acil servise tamponad ile gelirler. Kan kaybına bağlı hipovolemi bulguları görülür. Tanıda en önemli basamak hastanın öyküsü ve kliniğidir. Eğer hasta stabil ise EKG ve direk akciğer grafisi çekilmeli, transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile de eşlik eden vasküler yaralanmalar tespit edilebilir.

Penetran kardiyak travma sonrası ilk yapılması gereken volüm replasmanıdır. Eğer pnömotoraks ve/veya hemotoraks var ise göğüs tüpü takılmalıdır. Hemodinamisi bozuk olan hastalarda ise klinik şüphe halinde hiç vakit kaybetmeden acil operasyon düşünülmelidir

Künt kardiyak travmalarının %50'si motorlu taşıt kazalarından sonra görülmektedir. Künt travma ile kardiyak yaralanmalar kompresyon, deselerasyon, blast etki, göğse direk çarpma ve artmış intraabdominal basınca sekonder olarak gelişir. Künt

toraks travmalarında myokardiyal kontüzyon, enfarktüs, rüptür, aritmi, koroner arter yaralanmaları, rüptüre bağlı kapak hasarı, perikard rüptürü, hemoperikardiyum ve tamponad gibi durumlar oluşabilmektedir.

Künt kardiyak travması olan hastalarda non-spesifik EKG değişiklikleri, ciddi ST-T değişiklikleri, atriyoventriküler ileti gecikmeleri, acil müdahale gerektirebilecek atriyal ve ventriküler disritmiler, hipotansiyon, kardiyojenik şok ve hemoperikardiyum görülebilir.

Künt kardiyak travmalarda da EKG ve akciğer grafisi çekilmeli ve transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Kardiyak kontüzyonlarda cerrahi tedavi endikasyonu yoktur. Ancak geç dönemde ortaya çıkabilecek aritmi, psödoanevrizma, serbest duvar rüptürü, konstrüktif perikardit gibi senaryolara karşı yakın takip yapılmalıdır (51).

Travmatik Büyük Damar Yaralanmaları

Hem künt hem de penetran travmalar sonrasında büyük damar yaralanmaları görülebilir. Künt toraks travması sonrası aort yaralanması %1–2 oranında görülmektedir. Torasik aortanın künt yaralanmaları en çok sol subklaviyan arter çıkışından hemen sonra aort istmusundadır. Transvers arkusta, proksimal asendan aortada ve desendan aortanın diyafram girişinin hemen öncesinde de gözlenebilmektedir. Aort yaralanmalarına eşlik eden diğer organ yaralanmalarının oranı %80'dir. Travmanın şiddeti nedeniyle künt travma sonrası izole aort yaralanması nadirdir.

En sık görülen semptom skapulaların ortasında ve sırta yayılan ağrı ve göğüs ağrısıdır. Aort yaralanmaları için tipik bölge olan, sol subklaviyan arterin aortadan çıkış yerinin hemen distalindeki yırtılmalarında aort koarktasyonu belirtileri vardır. Üst ekstremitelerde ölçülen kan basıncı yüksektir. Femoral nabızlar zayıflamıştır. Psödokoarktasyon ya da travmatik koarktasyon olarak adlandırılır ve inen aortun hematoma bağlı olarak baskıya uğraması veya yırtık kenarlarının lümeni daraltması sonucu oluşur. Batın içi organların ve medulla spinalisin perfüzyonu bozulmasına bağlı klinik bulgular da ortaya çıkabilir.

Akciğer grafisinde aort topuzunda silinme, inen aortanın sınırlarının kaybolması, mediastende genişleme, aortik şapka bulgusu, solda hematoraks, trakea ve özefagusun sağa deviasyonu görülebilir. BT anjiyografi tanı koymada daha yararlı bir yöntemdir. Travmaya bağlı oluşan diğer patolojileri ve yaralanmanın lokalizasyonunu gösterir. Transözefageal ekokardiyografi de tanı koymada kullanılabilecek yöntemlerden birisidir.

Aort yaralanmalarına yaklaşım hastanın hemodinamik durumuna, aort yaralanmasının derecesine ve eşlik eden yaralanmaların varlığına bağlıdır. Hemodinamik olarak stabil olmayan hasta hemen ameliyathaneye alınıp cerrahi müdahale edilmelidir (54,55).

Toraks Travmalarında Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Atelektazi enfeksiyöz bir komplikasyon olmasa da enfeksiyon için zemin hazırlamaktadır. Tedavi edilmemiş atelektazi nedeniyle 24–48 saat içinde enfeksiyon ortaya çıkabilir. Atelektazi, toraks travmalarından sonra %10–20 arasında görülür ve en sık görülen komplikasyondur.

Toraks travmalarında atelektaziden sonra en sık görülen komplikasyon pnömonidir. Özellikle akciğer kontüzyonunun eşlik ettiği, multipl kot kırıklı olgularda pnömoni riski yüksektir. Mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış da pnömoni gelişme olasılığını artırır. Atelektazinin düzeltilmesi ve profilaktik antibiyotik kullanımı ile pnömoni oranı azaltılabilir. Pnömoni gelişen olgularda ise kültür alınmalı ve tedavi buna göre planlanmalıdır.

Toraks travması sonrası akciğer absesi görülme sıklığı %1'in altındadır. Özellikle travmatik pnömatosel gelişen hastalarda kavitenin enfekte olması sonucunda abse gelişebilmektedir. Pnömoni sonrasında da akciğer absesi gelişebilir. Düzenlenecek antibiyoterapinin anaerob etkili de olması gereklidir. Uygun tedavi almasına rağmen genel durum ve radyolojik görüntülerde bir gerileme olmaması durumunda cerrahi planlanabilir.

Toraks travmaları sonrası posttravmatik ampiyem, toraks kavitesinin direkt patojenler ile enfekte hale gelmesi, akciğer absesi perforasyonu veya pnömoni sonrası oluşan paraprömonomik sıvının komplike hale gelmesi sebebiyle ortaya çıkabilir. Travma sonrası akut dönemde ortaya çıkmaz. Taburculuk sonrası ateş, plöretik tipte göğüs ağrısı, dipne ve genel durum bozukluğu olan hastalarda akla gelmelidir. Drenaj ve uygun antibiyotik tedavisi yapılır. Drenajın sağlanamadığı durumlarda cerrahi yapılır.

Özefagus, trakea ve ana bronş yaralanmalarından sonra mediastinit gelişme riski artmaktadır. Mortalite oranı çok yüksek bir komplikasyondur. Tedavisi aerob ve anaerob etkili geniş spektrumlu antibiyotikler ve cerrahi debridmandır. Perikardit de mediastinit ile birlikte veya tek başına görülebilen bir komplikasyondur ve antibiyotik ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlar tedavide kullanılmaktadır.

Göğüs duvarı enfeksiyonları da uygun antibiyoterapi ve debridman ile tedavi edilmektedir. Bazı hastalarda rezeksiyon ve rekonstrüksiyon da uygulanabilir (56).

Toraks Travmalarında Videotorakoskopi

Göğüs travma hastalarında video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS- Video-assisted thoracoscopic surgery) yapılması ile ilgili randomize prospektif verilerin miktarı

oldukça azdır. Elektif cerrahi hastalarında majör cerrahi rezeksiyonlar için VATS'ın kullanımının artması ile birlikte, majör kanamaların yönetimi konusunda teknik beceriler kazanılmıştır.

Kritik olmayan ve masif transfüzyon ihtiyacı olmayan hastalarda VATS pleval alan yönetimi için kullanılabilen iyi bir yöntemdir. Plevral boşluk debridmanı açısından ve persistan ama majör damar kaynaklı olmayan kanamalarda olan hemotorakstaki değeri tartışmalıdır (57).

Bazı vakalarda, VATS'nin açık torakotomi hastalarına kıyasla daha düşük ARDS oranlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (58). Video yardımcı torakoskopi aynı zamanda diyafragmatik lezyonlar için yararlı bir eksplorasyon sağlar ve tamiri yapılabilir. Travmatik diyafragmatik lezyonlar yaygındır ve tanı koyma esnasında atlanabilir. Bu da gecikmiş komplikasyonlara neden olabilir. Plevral boşluğun torakoskopik olarak değerlendirilmesi, yanlış tanı konulamayan bu lezyonları gösterebilir ve hemotoraksı tedavi edebilir.

Kardiyak veya büyük damar yaralanmalarının olduğu, masif transfüzyon gerektiren, hemodinamik olarak instabil vakalarda torakoskopik yaklaşım açık cerrahiye geciktirir ve açık cerrahi sonucunda da pozitif sonuç elde etme şansının kaybedilmesine yol açabilir. Ancak minör yaralanmaların olduğu ve hemodinaminin stabil olduğu durumlarda VATS, hızlı iyileşme, postoperatif ağrının az olması ve tüm pleval boşluğun mükemmel bir şekilde görüntülenmesini sağladığı için göğüs cerrahlarının değerli bir silahı olabilir.

Toraks travmalı hastalarda VATS endikasyonları şunlardır: (57)

- Hemodinamik olarak stabil ve minör kanamalı penetran toraks travmaları
- Persistan hemotoraks
- Posttravmatik ampiyem
- Persistan hava kaçağı
- Post travmatik diyafram rüptürü şüphesi

KAYNAKLAR

1. Guitron G, Huffman LC, Howington JA, LoCicero III J. Blunt and penetrating injuries of the chest wall, pleura, and lungs. In: Shields TW, LoCicero III J, Reed CE, Feins RH, editors. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p. 891-902.
2. Soysal Ö. Künt göğüs travmaları. In: Yüksel M, Kalaycı G, editors. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: Bilmedya Grup; 2001. p. 447-64.
3. Khandhar SJ, Johnson SB, Calhoun JH. Overview of thoracic trauma in the United States. *Thorac Surg Clin* 2007; 17: 1.
4. Yüksel M, Çetin G, *Toraks Travmaları*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2003.

5. Shweiki E, Klena J, Wood GC, Indeck M. Assessing the true risk of abdominal solid organ injury in hospitalized rib fracture patients. *J Trauma* 2001; 48: 684.
6. Özçelik C, Alar T. Künt toraks travmaları. In: Ökten İ., Kavukçu HŞ, Turna A, Eroğlu A, Kayı Cangır A, editors. *Göğüs Cerrahisi*. 2nd ed. İstanbul: İstanbul tıp kitabevi; 2013. p. 837- 58.
7. Sirmali M, Türüt H, Topçu S, Gülhan E, Yazıcı U, Kaya S, et al. A comprehensive analysis of traumatic rib fractures: Morbidity, mortality and management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24: 133.
8. Özyurtkan MO, Bostancı K, Özpolat B. *Toraks travması*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2018.
9. Qiu M, Shi Z, Xiao J, Zhang X, Ling S, Ling H. Potential Benefits of Rib Fracture Fixation in Patients with Flail Chest and Multiple Non-flail Rib Fractures. *Indian J Surg* 2016; 78: 458-63.
10. Pearson EG, Fitzgerald CA, Santore MT. Pediatric thoracic trauma: Current trends. *Semin Pediatr Surg* 2017; 26: 36-42.
11. Thomas P. Bentley; Jonathan D. Journey. *Sternal Fracture*. Last Update: January 2, 2020.
12. Richardson JD, Franklin GA, Heffley S, Seligson D. Operative fixation of chest wall fractures: An underused procedure? *Am Surg* 2007; 73: 591.
13. Çobanoğlu U. Künt Toraks Travmaları In: Yüksel M, Balcı AE, editors. *Göğüs Cerrahisi "Kırmızı Kitap"*. 2nd ed. 2015. p. 815-36.
14. Çobanoğlu U, Yaçınkaya İ. Toraks yaralanmaları. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16: 77-83.
15. Tyburski JG, Collinge JD, Wilson RF, Eachempati SR. Pulmonary contusions: Quantifying the lesion on chest x-ray films and the factors affecting prognosis. *J Trauma* 1999; 46: 833-8.
16. Wanek S, Mayberry JC. Blunt thoracic trauma: Flail chest, pulmonary contusion, and blast injury. *Crit Care Clin* 2004; 20: 71.
17. Çelik MR. Akciğer Yaralanmaları. In: Özyutkan MO, Bostancı K, Özpolat B, editors. *Toraks Travması*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2018. p. 119-26.
18. Adoumie R, Shennib H, Brown R, Slinger P, Chiu RC. Differential lung ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 229.
19. Miller DL, Mansour KA. Blunt Traumatic Lung Injuries. *Thorac Surg Clin* 2007; 17: 57-61.
20. Moansour KA. *Chest Surgery Clinics of North America trauma of the chest*. W.B. Saunders Company; 1997.
21. Altınok T. Akciğer Yaralanmaları. *TTD Toraks Cerrahisi Bülteni* 2010; 1: 55-9.
22. Ioannidis G, Lazaridis G, Baka S, Mpoukouvinas I, Karavasili V, Lampaki S, et al. Barotrauma and pneumothorax. *J Thorac Dis* 2015; 7: S38-S43.
23. Bayram M. Akut inhalasyon hasarı. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2018; 6: 112-20.
24. Walker PF, Buehner MF, Wood LA, Boyer NL, Driscoll IR, Lundy JB et al. Diagnosis and management of inhalation injury: an updated review. *Crit Care* 2015; 19: 351.
25. Guitron J, Huffman LC, Howington JA, LoCicero III J. Blunt and Penetrating Injuries of the Chest Wall, Pleura, and Lung. In: Shields TW, Locicero III J, Reed CE, Feins RH, eds. *General Thoracic Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 891-902.
26. Kutlu CA. Akciğer yaralanmaları. In: Yüksel M, Çetin G, editors. *Toraks travmaları*. İstanbul: Turgut yayıncılık A.Ş.; 2003: 34-9.
27. Seaton D. Pneumothorax. Crofton, Douglass, *Respiratory disease II*. In: Seaton A, Seaton D, Ceitch AG, editors. 5th ed. New York: Blackwell Science; 2000. p. 1182-204.
28. Light RW. *Pleural diseases*. Pneumothorax 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 242-77.

29. Sharma A, Jinsal P. Principles of diagnosis and management of traumatic pneumothorax. *J Emerg Trauma Shock* 2008; 1: 34-41.
30. Zhang M, Liu ZH, Yang JX, Gan JX, Xu SW, You XD, et al. editors. Rapid detection of pneumothorax by ultrasonography in patients with multiple trauma. *Crit Care* 2006; 10: R112.
31. Akay H. Hemotoraksta tanı ve tedavi yaklaşımı. *Solunum* 2002; 4: 195-205.
32. Oğuzkaya F. Travmatik hemotoraks ve pnömotoraks. In: Yüksel M, Çetin G, editors. *Toraks travmaları*. İstanbul: Turgut yayıncılık A.Ş.; 2003: 51-63.
33. Stafford RE, Linn J, Washington L. Incidence and management of occult hemothoraces. *Am J Surg* 2006; 192: 722.
34. Nadir A, Şahin E. Hemotoraks, pnömotoraks, şilotoraks. In: Liman ŞT, Kayı Cangır A editors. *Toraks Travmaları*. TTD Toraks Cerrahisi Bülteni. 2010; 1: 39-44.
35. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC 3rd, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 867-70.
36. Johnstone DW. Postoperative chylothorax. *Chest Surg Clin N Am* 2002; 12: 597-603.
37. Pillay TG, Singh B. A review of traumatic chylothorax. *Injury Int J Care Injured* 2016; 47: 545-50.
38. Yüksel M, Güler S. Travmatik şilotoraks. In: Yüksel M, Çetin G, editors. *Toraks travmaları*. İstanbul: Turgut yayıncılık A.Ş.; 2003: 51-63.
39. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J* 1997; 10: 1157-62.
40. Kotani K, Kawabe J, Higashiyama S, Shiomi S. Lymphoscintigraphy with single-photon emission computed tomography/ computed tomography is useful for determining the site of chyle leakage after esophagectomy. *Indian J NuclMed* 2012; 27: 208-9.
41. Kiser AC, O'Brien SM, Detterbeck FC. Blunt tracheobronchial injuries: Treatment and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 2059.
42. Dennis MB, Bellister SA, Guillamondegui OD. Thoracic Trauma. *Surg Clin N Am* 2017; 97: 1047-64.
43. Tunçözgür B, Yıldız H, Üstünsoy H, Şanlı M, Sivriköz C, Elbeyli L. Trakeobronşiyal yaralanmalar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 1999; 7: 459-61.
44. Newbury A, Dorfman JD, Lo HS. Imaging and Management of Thoracic Trauma. *Semin Ultrasound CT MR* 2018; 39: 347-54.
45. Özçelik C, Balcı AE, Eren Ş, Ülkü R, Doblan M, Eren MN. Toraks travmaları: 10 yıllık deneyim. *Ulus Travma Dergisi* 2000; 6: 44-9.
46. Petrone P, Kassimi K, Jiménez-Gómez M, Betancourt A, Axelrad A, Marini CP. Management of esophageal injuries secondary to trauma. *Injury* 2017; 48: 1735-42.
47. Aydın Y, Altuntas B, Kaya A. Özefagus Yaralanmaları. In: Yüksel M, Balcı AE, editors. *Göğüs Cerrahisi "Kırmızı Kitap" 2nd ed.* 2015. p. 799-814.
48. Shah R, Sabanathan S, Mearns AJ, Choudhury AK. Traumatic rupture of diaphragm. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1444-9.
49. Ülkü R, Bırak A. Travmatik diyafram rüptürleri. In: Özyutkan MO, Bostancı K, Özpolat B, editors. *Toraks Travması*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2018. p.185-91.
50. Bosanquet D, Farboud A, Luckraz H. A review diaphragmatic injury. *Respiratory Medicine CME* 2009; 2: 1-6.
51. Günertem OE, Günaysın S. Kardiyak yaralanması olan hastaya yaklaşım. In: Özyutkan MO, Bostancı K, Özpolat B, editors. *Toraks Travması*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2018. p. 171-8.

52. Fabian TC, Richardson JD, Croce MA, Smith JS Jr, Rodman G Jr, Kearney PA, et al. Prospective study of blunt aortic injury: Multicenter Trial of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma* 1997; 42: 374-80.
53. Schulman CI, Carvajal D, Lopez PP, Soffer D, Habib F, Augenstein J. Incidence and crash mechanisms of aortic injury during the past decade. *J Trauma* 2007; 62: 664-7.
54. Dakak D. Toraks İçi Travmatik Büyük Damar Yaralanmaları. In: Özyutkan MO, Bostancı K, Özpolat B, editors. *Toraks Travması*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2018. p. 179-84.
55. Toker S, Kalaycı G. Torasik aort ve büyük damar yaralanmaları. In: Yüksel M, Çetin G, editors. *Toraks travmaları*. İstanbul: Turgut yayıncılık A.Ş.; 2003. p. 121-38.
56. Akçam Tİ, Turhan K. Toraks Travmalı Hastada Enfeksiyöz Komplikasyonlar. In: Özyutkan MO, Bostancı K, Özpolat B, editors. *Toraks Travması*. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti; 2018. p. 311-6.
57. Ludwig C, Koryllos A. Management of chest trauma. *J Thorac Dis* 2017; 9: S172-S7.
58. Qi Y. Clinical study on VATS combined mechanical ventilation treatment of ARDS secondary to severe chest trauma. *Exp Ther Med* 2016; 12: 1034-8.

Akciğer Naklinde Endikasyon ve Kontrendikasyonlar: Kimler Aday?

Dorina Esendağlı
Elif Küpeli

Giriş

Akciğer nakli tüm medikal ve cerrahi tedavilere rağmen ilerleyici son dönem akciğer hastalığı olan hastalarda bir tedavi seçeneğidir (1,2). Akciğer nakli adaylarının genelde günlük aktiviteleri kısıtlı ve yaşam beklentileri düşüktür. Ayrıca, ideal adaylar akciğer dışı organlarda bir hastalığı olmayan ve nakil sonrası klinik seyrini etkileyecek bir medikal problemi olmayan kişilerdir. Hastaların uygun bir şekilde seçilmeleri transplantasyon sonucunun önemli bir belirleyicisidir. Adayları değerlendirirken 2014 yılında International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) tarafından yayınlanmış olan ve akciğer naklinde uzman olanların ortak görüşlerinden oluşan kılavuz referans olarak kullanılmaktadır (2). Bu yayının amacı hem nakil adaylarını refere eden hem de nakil ile uğraşan hekimlere, akciğer naklinden en çok fayda görecektir olan kişilerin belirlenmesine yardımcı olmaktır. Bir hastanın bir nakil merkezine refere edilmesi hastanın nakil listesine alınacağı anlamına gelmez, o hastanın nakil için minimum kriterleri karşıladığını gösterir. Erken yönlendirilen hastaların avantajı uygun bir şekilde ve yeterli bir zamanda ayrıntılı incelemelerden geçmiş olmaları ve aktif listeye erkenden girmeleridir. Uygun alıcıların seçimi çok yönlü bir değerlendirme sürecini gerektirir ve her merkezinin hasta bazında karar vermesi önerilmektedir.

Endikasyonlar

Akciğer nakli kronik ve son dönem akciğer hastalığı olanlarda ve aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda düşünülmelidir (2):

1. Maksimum medikal tedaviye rağmen klinik ve fizyolojik olarak ağır akciğer hastalığı olanlar.
2. Nakil yapılmazsa iki yıl içerisinde akciğer hastalığı nedeniyle yüksek mortalite riski olanlar (>%50).
3. Nakil sonrası en az 90 gün yaşama olasılığı yüksek olanlar (>%80).
4. Nakil sonrası graft fonksiyonu yeterli olması durumunda 5 yıllık sağkalımı yüksek olanlar (>%80).
5. Yeterli psikososyal desteğin olması.

Akciğer naklinin en sık endike olduğu hastalıklar; Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ve α 1-antitripsin eksikliği (A1ATE), interstisyel akciğer hastalığı ( zellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), kistik fibrozis (KF), pulmoner vasküler hastalıklar ( zellikle idiyopatik pulmoner arterial hipertansiyondur (IPAH). Bu hastalıklar vakaların %85'ini oluşturmaktadır, geri kalan kısmı ise birçok çeşitli son dönem akciğer hastalığı içermektedir ki bunlar pulmoner langerhans hücreli histiyositozis, sarkoidozis, lenfanjiolomiyomatozis, silikozis, alveolar mikrolityazis, pleuroparankimal fibroelastozis, graft versus host disease (GVHD) olarak sayılabilir (3).

Hastalık Bazında Endikasyonlar

1. KOAH

KOAH 2018 verilerine göre dünyada akciğer naklinin en sık endikasyonudur (tüm nakillerin %30.9). KOAH ileri evrede olsa bile diğer hastalıklara göre daha iyi sağkalıma sahiptir. Bu nedenle prevalans ve donör kıtlığı göz önünde bulundurarak KOAH hastalarına akciğer naklinin uygun olacağı noktayı belirlemek oldukça zordur. Yapılan çalışmalarda mortalite ile ilişkili bazı faktörler ortaya konulmuştur: İleri yaş, oksijen kullanımı, düşük total akciğer kapasitesi ve yüksek rezidüel volüm, amfizemin alt loblarda baskın olması ve düşük üst/alt akciğer perfüzyon oranı. Ayrıca yılda 3 alevlenme veya daha fazla olması sağkalımı etkilemektedir. BODE indeksi, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), havayolu obstrüksiyonu (FEV₁ değeri), dispne ve egzersiz kapasitesi, akciğer nakli için değerlendirilen hastalarda oldukça önemlidir çünkü kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkilidir. BODE indeks değeri ≥ 7 olan hastalar akciğer nakli için uygun olarak bulunmuştur (4). KOAH hastaları akciğer nakli merkezine yönlendirme ve nakil listesine alınması için kriterler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

2. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları (İAH)

İnterstisyel akciğer hastalıkları arasında özellikle İPF hastalığı akciğer naklinin endi-

Tablo 1: KOAH hastaları için önerilen kriterler**KOAH hastalarında akciğer nakli merkezine yönlendirmek için kullanılan parametreler:**

- Maksimum tedaviye rağmen (medikal tedavi, pulmoner rehabilitasyon, oksijen tedavisi) ilerleyen hastalık,
- Hastanın endoskopik veya cerrahi volüm küçültücü işlemler için uygun olmaması,
- BODE indeksi 5 veya 6 olanlar,
- $PCO_2 > 50$ mmHg ve /veya $PaO_2 < 60$ mm Hg olması
- $FEV_1 < \%25$

Akciğer bekleme listesine alınması için aşağıdakilerden en az bir kriterin olması:

- Son 1 yıl içerisinde ≥ 3 ciddi alevlenme olması,
- Akut hiperkapnik solunum yetmezliğinin eşlik ettiği ciddi alevlenme olması,
- BODE indeksinin ≥ 7 olması,
- Orta-ciddi pulmoner hipertansiyon,
- $FEV_1 < \%15-20$ olması.

kasyonlarına ve sıklığına bakıldığında dünyada ikinci sırada yer aldığı görülmektedir (%25.7). İPF akciğer nakli endikasyonu olan hastalıklar arasında en kötü prognoza sahip olması ve kliniği hızlı bir şekilde ilerlemesi nedeniyle tanı konur konmaz, yönlendirme kriterlerine bakılmaksızın hastaların bir akciğer nakli merkezine gönderilmesi oldukça kritik öneme sahiptir (2,3). Kollajen vasküler hastalıklarına bağlı akciğer tutulumu varsa (skleroderma ve romatoid artrit gibi), verilen medikal tedavilere cevap alınamıyorsa ve nakil için kontrendikasyon oluşturacak bir ekstrapulmoner tutulum yoksa İPF için kullanılan kriterler geçerlidir (**Tablo 2**).

3. Kistik Fibrozis (KF)

Kistik fibrozis dünyada tüm akciğer nakillerinin %15.4'ünü oluşturur ve üçüncü sırada yer almaktadır. KF multisistemik bir hastalıktır ancak akciğer bulguları ve ilişkili komplikasyonlar ön planda olup mortaliteyi ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Akciğer nakli, iki yıllık sağkalımın %50 altında olan ve fonksiyonel kapasite New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel kapasite 3 veya 4'e giren hastalarda düşünülmelidir. Hastaların sağkalımı ve mortaliteyi öngörmede birkaç parametre önerilmektedir (5). FEV_1 ölçümü en sık kullanılan parametre olup yapılan çalışmalarda %30 altında olması durumunda 2 yıllık mortalite kadınlarda %55, erkeklerde ise %40 olarak hesaplanmıştır. Bir çalışmada FEV_1 'in progresif olarak düşmesi ve özellikle $PCO_2 > 50$ mmHg olduğunda mortalite için daha iyi bir prediktör

Tablo 2: İPF hastaları için önerilen kriterler**İPF hastalarında akciğer nakli merkezine yönlendirmek için kullanılan parametreler:**

- Olağan interstisyel pnömoni (OİP) veya fibrotik tip non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP) tanısının (radyolojik veya histopatolojik) konulması,
- FVC %80 veya DLCO %40 olması,
- Dispne veya fonksiyonel kapasitenin akciğer hastalığı ile ilişkili olması,
- Sadece egzersiz sırasında bile oksijen ihtiyacının olması,
- Medikal tedaviye rağmen dispne, oksijen ihtiyacında ve/veya akciğer fonksiyonlarında iyileşme olmaması.

İPF hastalarında akciğer nakli bekleme listesine alınması için kriterler:

- 6 aylık takipte FVC'de \geq %10 azalma (%5 düşme dahi kötü prognoz ile ilişkili); DLCO'da \geq %15 azalma; 6 dakika yürüme testinde (6DYT) >50 m'den fazla düşme saptanması,
- 6DYT'nde desatürasyon saptanması (<%88) veya yürüme mesafe <250 m olması durumunda,
- Ekokardiyografide veya sağ kalp kateterizasyonunda pulmoner hipertansiyon saptanması,
- Solunum fonksiyonlarında düşüş, pnömotoraks veya akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatış öyküsünün olması.

olduğu öne sürülmüştür. Sağkalımı etkileyen diğer faktörler: kadın olmak, diabetes mellitus olması, alevlenme sayısı, Burkholderia cepacia infeksiyonunun olması, düşük egzersiz kapasitesi (<400 m), pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks ve t berk l z dışı mikobakteri (NTM) infeksiyonların varlığı olarak saptanmıştır. Tüm nakil adayları NTM varlığı açısından tetkik edilmeli, saptandığında uygun bir şekilde nakil öncesi tedavi edilmelidir (6). Optimal tedaviye rağmen pulmoner hastalıkta progresyonu olan veya verilen tedaviyi tolere edemeyen hastalarda akciğer nakli yapılmamalıdır. Ayrıca B. cepacia kompleks infeksiyonun hızlı FEV₁ düşüşüne sebep olması ve özellikle cenocepacia türünün hem yüksek mortalite hem de nakil sonrası yüksek rekürens riskinin olması, nakil yapılacak merkezlerde bu tür infeksiyonların yönetimi ve tedavisi ile ilgili uzmanların bulunması oldukça önemlidir (7). KF hastalarında akciğer nakli merkezine yönlendirme ve nakil listesine alınması için kriterler **Tablo 3**'te özetlenmiştir.

4. Pulmoner Vasküler Hastalıklar (PVH)

Pulmoner vasküler hastalıklarda akciğer nakline yönlendirmek için zamanlama zordur. Birçok medikal tedavilerin gelişmesi ile daha önce nakil için yönlendirilen İPAH'lı hastalar öncelikle bu tedavilere yanıt açısından değerlendirilmelidir. Prostanoidler, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri sıklıkla kullanılan tedaviler arasında yer almaktadır. Akciğer nakli özellikle mortalite riski yüksek olanlarda

Tablo 3: KF hastaları için önerilen kriterler**KF hastalarında akciğer nakli merkezine yönlendirmek için kullanılan parametreler:**

- FEV₁'in %30'a düşmesi veya tedaviye rağmen FEV₁ de hızlı düşüş olması (özellikle bayanlarda), NTM veya B. cepacia ile enfekte olan ve/veya diyabetik hastalar
- 6DYT'nde yürüme mesafesinin <400 m olması
- Hipoksik alevlenme olmaksızın pulmoner hipertansiyon (PHT) gelişimi (ekokardiyografide sistolik PAB >35 mmHg olması veya sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB >25 mmHg olması),
- Atak sıklığında artış ile giden bir klinik tablo ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi durumunda:
 - o Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) gerektiren akut solunum yetmezliğinin gelişmesi,
 - o Antibiyotik direncinde artış ve alevlenme sonrasında yetersiz düzelleme olması,
 - o Destek tedavilere rağmen nutrisyonel durumda kötüleşme olması,
 - o Pnömotoraks gelişmesi,
 - o Bronşiyal arter embolizasyonuna rağmen hayatı tehdit eden hemoptizinin varlığı.

KF'li hastalarda akciğer nakli bekleme listesine alınması için kriterler:

- Kronik solunum yetmezliği (sadece hipoksemi olması PaO₂<60 mmHg veya hiperkapninin gelişmesi PaCO₂ >50 mmHg)
- Uzun süreli NIMV gereksinimi
- PHT gelişmesi
- Sık yatış öyküsü
- Solunum parametrelerinde hızlı düşüş
- NYHA fonksiyonel kapasite 4 olması.

düşünülmelidir. Bu riskler arasında: NYHA fonksiyonel kapasite 4, erkek olması, yaş >60, pulmoner vasküler direncinin artmış olması, portal hipertansiyon varlığı veya ailede PAH öyküsü olması yer almaktadır. NYHA fonksiyonel kapasite 3, yüksek ortalama sağ atrial basınç, taşikardi, sistolik basıncın dinlenme sırasında düşük olması, 6DYT'in düşük olması, renal yetmezlik, brain natriuretic peptide (BNP) yüksek olması, baş dokusu hastalıklarının varlığı, perikardiyal sıvı ve düşük difüzyon kapasitesi de yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2). PVH'da akciğer nakli merkezine yönlendirme ve nakil listesine alınması için kriterler **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

5. Ekstrapulmoner Tutulum İle Giden Akciğer Hastalıkları

Sarkoidoz, Lenfanjiyoleomiyomatozis, Langerhans hücreli histiyositoz ve pulmoner tutulum ile giden skleroderma gibi kollajen doku hastalıkları olan hastalar da akciğer nakli için uygun olabilirler. Bu hastalıklarda nakil sonrası rekürrens riski vardır o nedenle yakından takip edilmelidir.

Tablo 4: PVH hastaları için önerilen kriterler**PVH'da akciğer nakli merkezine yönlendirmek için kullanılan parametreler:**

- Tedaviyi arttırırken hastada NYHA fonksiyonel kapasite 3 veya 4'e ait semptomların varlığı
- Hızlı ilerleyici progresif hastalık
- Hastanın semptomlarına bakılmaksızın PAH için parenteral tedavi alması
- Pulmoner veno-oklüziv hastalık veya pulmoner kapiller hemanjiyomatosis tanısı veya Şüphesi olması.

PVH'da akciğer nakli bekleme listesine alınması için aşağıdakilerden en az bir kriterin olması:

- Prostanoidleri içeren kombine tedavinin en az 3 ay devam edilmesine rağmen, hastanın NYHA fonksiyonel kapasite 3 veya 4 olması
- Kardiyak indeks (KI) $<2L/dk/m^2$
- Ortalama sağ atriyal basıncın >15 mmHg olması
- 6 DYT <350 m olması
- Belirgin hemoptizi, perikardiyal efüzyon veya progresif sağ kalp yetmezliği bulgularının olması (renal yetmezlik, bilirubin düzeyinde artış, rekürren asitin varlığı, yüksek BNP vs).

Sarkoidoz

Sarkoidoz tüm akciğer nakillerin %2.5'ini oluşturmaktadır. Olgular diğer organ tutulumlarının varlığı ve derecesi açısından (orneğin kardiyak, hepatik, beyin) nakil öncesi dikkatlice incelenmelidir. Ayrıca bronŐektazisi olanlar da bakteriyel kolonizasyon ve aspergiloma yönünden tetkik edilmelidir. Sarkoidoz seyrinin değişken olmasından dolayı akciğer nakli için uygun zamanın belirlenmesi zordur. Hastalar fonksiyonel sınıf 3 veya 4 ise bir akciğer nakli merkezine yönlendirilmeli, egzersiz toleransında bozulmanın yanısıra, dinlenme sırasında hipoksemi, pulmoner hipertansiyon veya sağ atriyal basıncının 15 mmHg üzerinde olması durumunda nakil yapılması önerilmektedir (8).

Lenfanjiyoleomiyomatosis (LAM)

LAM nadir bir hastalıktır ve en son verilere göre akciğer nakillerin %0.9'unu oluşturmaktadır. Yapılan alıŐmalarda LAM hastalarının semptomların başlangıcından akciğer nakline kadar geçen süre ortalama 11 yıl (3-24) olarak hesaplanmıştır. Hastalığın prognozunu etkileyen faktörler arasında FEV_1/FVC oranındaki düşme, total akciğer kapasitesinde artış ve histolojik incelemede kistik lezyonların predominansı yer almaktadır. LAM hastaları fonksiyonel kapasite 3 veya 4 olduğunda nakil mer-

kezlerine yönlendirilmeli, akciğer fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde ağır derecede bozulma ve dinlenme sırasında hipokseminin varlığında akciğer nakli yapılması önerilmektedir (9).

Langerhans Hücreli Histiositoz (LHH)

LHH nadir bir hastalık olması ve hastaların az bir kısmında akciğer fonksiyonlarında bozulma olmasından dolayı akciğer nakillerin sadece %0.2'sini oluşturmaktadır. Median sağkalım 13 yıldır ve kötü prognoza sebep olan faktörler arasında ileri yaş, FEV₁ ve FEV₁/FVC'de düşme, reziduel völüm ve bu völümün total akciğer kapasitesine oranında artış, düşük difüzyon kapasitesi ve pulmoner hipertansiyon yer almaktadır. Fonksiyonel kapasite 3 veya 4 olması durumunda hastalar akciğer nakli yapılan merkezlere yönlendirilmeli, akciğer fonksiyonlarında ve egzersiz kapasitesinde düşme ve dinlenme sırasında hipokseminin varlığında akciğer nakli yapılması önerilmektedir (10).

Kollajen Doku Hastalıkları

Kollajen doku hastalıkları pulmoner tutulumu ile gidebilen sistemik hastalıklardır. Bu hastalıklar bir otoimmünite nedeniyle ortaya çıkması nedeniyle akciğer nakli için uzun süre kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. Öte yandan 2018 ISHLT verilerine bakıldığında İPF dışı İAH nedeniyle akciğer nakli yapılan hasta oranı tüm dünyada %5.6 olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda klinik seyrini etkileyen faktörler hakkında yeterli veri yoktur ancak genel yaklaşım verilen tedavilere yanıtızlık ve akciğer hastalığında progresyon olması durumunda ve akciğer nakli için ekstrapulmoner hastalık bir kontrendikasyon oluşturmuyorsa İPF'de belirtilen kriterler bu hastalıklarda da geçerlidir. Ancak bu hastalarda görülebilecek bazı komplikasyonlar arasında özofagus dismotilitesi, kas güçsüzlüğü, tromboza yatkınlık, pulmoner hipertansiyon, otoimmün vaskülit gibi durumlar sayılabilir. Akciğer nakli sonrası olguların klinik seyri de etkileneceği için bu hastalar dikkatlice incelenmeli ve hasta bazında karar verilmelidir (11,12).

Akciğer Naklinde Kontrendikasyonlar

Akciğer nakli peri ve post-operatif sürecinde morbidite ve mortalitesi en yüksek olan solid organ naklidir. Bu nedenle hastaların komorbiditelerin saptanması ve kontrendikasyonların bilinmesi nakil başarısı ve hastaların sağkalımı için oldukça önemlidir. Kontrendikasyonlar iki grup altında toplanır: Mutlak ve göreceli kontrendikasyonlar. Her merkezinin tecrübesi ve yaklaşımı farklı olduğundan bazı durumlar bir merkez

için göreceli kontrendikasyon sayılırken başka bir merkez için kesin kontrendikasyon olarak sınıflandırılabilir. Her değerlendirme merkezin deneyimine dayalı olmalı ve mutlaka hasta bazında yapılmalıdır (2).

1. Kesin Kontrendikasyonlar

Kesin kontrendikasyonlar birçok merkez için benzerdir ve **Tablo 5**'te özetlenmiştir.

2. Göreceli Kontrendikasyonlar

Göreceli kontrendikasyonlar tartışmalı bir konudur. Nakil  ncesi adayların değerlendirilmesinde saptanan bu durumlar tedavi edilebilir ise ve bu konularda merkezinin

Tablo 5: Akciğer naklinde kesin kontrendikasyonlar

1. Yakın zamanda malignite öyküsünün olması. Rekürrens riski düşük olan kanserlerde örneğin uygun Şekilde tedavi edilmiş melanom dışı cilt kanserlerinde en az 2 yıllık hastalıksız bir dönemin geçmiş olması, rekürrens riski yüksek olanlarda ise (meme, mesane, böbrek, melanom, hematolojik kanserler, sarkom) 5 yıllık hastalıksız sağkalım gerekir.
2. Diğer organlarda tedavi edilemez, geri dönüşümsüz belirgin fonksiyon kaybının olması; örneğin kalp, karaciğer, böbrek yetmezliğinin olması.
3. Organ iskemisi veya disfonksiyonuna yol açan, tedavi edilme olasılığı olmayan aterosklerotik damar hastalıkları ve/veya revaskülarizasyona uygun olmayan koroner arter hastalığının olması.
4. Medikal tablonun akut bozulması: sepsis, miyokardiyal enfarktüs, karaciğer yetmezliği gibi durumların gelişmesi.
5. Tedavi edilemeyen kanama diyatezleri.
6. Vir�lansı yüksek olan ve/veya dirençli mikroorganizmalarla kronik enfekte olması.
7. Aktif t�berk�l�z enfeksiyonun olması.
8. Transplantasyon sonrasında ciddi restriksiyona ve solunum sıkıntısına sebep olabileceği tahmin edilen göğüs duvarı veya spinal deformitelerin olması.
9. Obezite tip 2 veya 3 (vücut kitle indeksi (VKI) ≥ 35 kg/m ²)
10. Medikal tedaviye uyumsuzluk.
11. Medikal tedavi veya tıbbi hizmet verenlerle koopere olamaması (psikolojik veya psikiyatrik nedenlerden dolayı).
12. Yeterli ve güvenilir sosyal desteğin bulunmaması.
13. Ciddi azalmış fonksiyonel durum ve zayıf rehabilitasyon potansiyelinin olması.
14. Alkol, sigara, madde bağımlılığı veya kullanım öyküsünün olması.

deneyimi varsa hastalar nakil olmadan önce tedavi edilmelidir. Her durumun/hastalığın hasta bazında ve ağırlık derecesine göre değerlendirilmelidir.

- *İleri yaş.* Yaş tek başına bir kontrendikasyon değildir, performans ve eşlik eden komorbiditelerle birlikte değerlendirilmelidir. >65 yaş ve fizyolojik rezervi düşük ise ve/veya diğer rölatif kontrendikasyonların varlığında hastalar dikkatli seçilmelidir. >75 yaş üstü olan hastalar mortalite riski yüksek olmasından dolayı genelde nakil için uygun değildirler (13).
- *Tip 1 ve özellikle santral/trunkal obezite (VKİ 30–34.9 kg/m²).* Nakil öncesi obezite diğer faktörlerden bağımsız olarak ameliyat sonrası mortaliteyi yükseltmektedir. Çok merkezli bir çalışmada normal sınırlarda VKİ olan hastalara göre VKİ 30 üstünde olanlarda %22, VKİ 25–29.9 olanlarda %15 ve daha fazla mortalite riski olduğu gösterilmiştir. Öte yandan VKİ akciğer nakli hastalarında obeziteyi ölçmede zayıf kalabilir ve o nedenle onun yerine adipoz dokuyu daha iyi ölçebilen dual x-ray absorptiometry (DEXA) yönteminin kullanılması önerilmektedir (14–16).
- *İlerleyici veya ağır malnutrisyon.* ISHLT kılavuzunda düşük VKİ mortalite riskini arttıran bir faktör olarak belirtilmemiştir. Bir çalışmada VKİ <18.5 olması daha yüksek mortalite VKİ <17 olanlarda ise 90 günlük post-transplant sürecinde mortalitenin yükselme trendinde olduğu gösterilmiştir. Özellikle KF ve KOAH hastalar için nutrisyonel durum önemlidir, o nedenle nakil öncesi beslenmeyi düzeltmek için girişimler yapılmalıdır. Ancak VKİ tek başına nakil için veya listeye girebilmek için bir parametre olarak kullanılmamalıdır (14).
- *Ciddi, semptomatik, glukokortikoidlerin (GK) kullanımına ikincil gelişen osteoporoz.* Osteoporoz düşük kemik ağırlığı, kemik mikro-mimarisinin bozulması ve fragil iskelet ile ilişkili olup kırık riskini arttırmaktadır. İleri yaş, uzun süreli GK kullanımı, daha önce kırık hikayesinin olması, düşük vücut ağırlığı (VA), sigara/alkol kullanımı, ailede kalça kırığı öyküsünün olması osteoporoz için risk faktörleridir. Bu hastalarda kemik dansitometresi (KMD) ile ölçülen T değeri (-1)-(-2.5) arasında ise vitamin D ve kalsiyum desteği verilmelidir. Ciddi osteoporozda ise T-değeri <-3.5 altında veya T-değeri <-2.5 altında olup en az bir adet kırığın olması durumunda tedavide bifosfonatlar veya intolerans/inefektif olması durumlarda paratiroid hormon (PTH) tedavisi verilmelidir (17).
- *Glukokortikoidlerin kullanımı.* Sistemik GK kullanımı nakil için kontrendikasyon değildir. Daha önceki yıllarda anastomozların iyileşmesinde gecikme olacağından dolayı perioperatif GK kullanımı yasak idi. Ancak yeni cerrahi teknikleri ile pre-transplant GK kullanımının komplikasyon ve mortalite riskini

arttırmadığı görülmüstür. Ayrıca kullanılan GK dozun da önemli olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 0.2–0.3 mg/kg/gün prednizon kullanımının güvenli olduğunu gösterilmiştir. Bir retrospektif çalışmada iki grup (0.42 mg/kg/gün altında ve üstünde kullananlar) karşılaştırılmış ve yüksek doz kullanan grupta mortalite daha fazla olduğu bulunmuştur. Öte yandan yüksek doz ancak kısa süreli GK kullanımı (orneğin: KOAH alevlenmelerde) da nakil için bir kontrendikasyon değildir (17).

- *Geirilmif torasik cerrahi.* Daha önce geirilmif kardiyotorasik cerrahi, pl rdez veya plörektomi akciğerin eksplorasyonunu teknik olarak daha da zorlaştıracaktır ancak kesin bir kontrendikasyon değildir. İyi seçilmiş vakalarda orta ve uzun vadeli sonuçları daha önce geirilmif cerrahi öyküsünden etkilenmemektedir. Kanama riski, re-eksplorasyon ve renal disfonksiyon daha önce torasik cerrahi öyküsü olanlarda daha fazla olduğu görülmüstür. Bir çalışmada nakil öncesinde yapılan volüm küçültücü tedavilerinin KOAH hastalarında daha kötü sonuçlara sebep olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda kanama daha siktir, morbidite yüksektir, greft disfonksiyonun sıkça görüldüğü saptanmıştır. Bu konuda daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır (18–20).
- *Mekanik ventilasyon (MV) ve /veya ekstrakorporeal yaşam desteği (ECMO).* Bekleme listesinde olan ve solunum yetmezliği gelişen hastalarda bu iki yöntemin kullanımı 'köprüleme' stratejisi olarak giderek artmıştır. Dikkatle seçilen hastalarda uyanıklık ve invaziv MV kullanılmadığı durumlarda ECMO kullanılabilir. Bu şekilde hem MV'nin verdiği barotravmadan korunmuş olur hem de fizik tedavinin uygulanması ve nutrisyonel durumunun iyileştirmek daha kolay olmaktadır. Septik şok, çoklu organ yetmezliği, ağır arterial oklüziv hastalık, heparin ilişkili trombositopeni, uzun süreli mekanik ventilasyon, ileri yaş ve obezite varlığında ECMO  nerilmemektedir. Verilerin analizine göre 1 yıllık post-transplant sağkalım ECMO desteği alan hastalarda 2005 yılında %30 iken 2010 yılında %75'e kadar yükselmiştir. Ancak ECMO ile yapılan köprüleme sırasında organ yetmezliği, nörolojik olaylar ve infeksiyöz komplikasyonların gelişmesi adaylarının nakil olmalarına engel olmaktadır. Bekleme listesinde olan hastaların %20'si ölmektedir o nedenle bu konuda daha ileri çalışmalara gerek vardır (21–24).
- *Dirençli veya virulans yüksek olan mikroorganizmaların infeksiyon veya kolonizasyonun olması.*
- *Hepatit B/C.* Hepatit B ve/veya C virüsü ile enfekte hastalarda siroza yönelik klinik, radyolojik, biyokimyasal parametrelerde bozukluk veya portal hipertansiyon yok ise ve hastanın kliniği stabil ise uygun tedavi altında akciğer nakli için değerlendirilebilir. Hastaların nakil olacakları merkezde deneyimli

hepatologların olması gerekir. HBsAg (+) alıcılarda immünsüresif tedavi aldığı sürede antiviral tedavi de önerilmektedir. Anti-HBc(+) olanlarda ilk 1 yılda reaktivasyon riski vardır ancak bu konuda yeterince çalışma yoktur. Anti-HCV, HCV-RNA düzeyine mutlaka bakılmalıdır ve akut enfeksiyon var ise genotip belirlenmelidir. Kronik HCV var ise karaciğer biyopsisi yapılarak hepatik inflamasyon ve fibroz derecesine bakılmalıdır. HCV için kullanılan ilaçların etkileşimleri fazla olduğundan nakil öncesinde tedavi edilmelidir. Akut rejeksiyon riskini arttırdığı için interferon tedavisi önerilmemektedir. Bir çalışmada 5 yıllık sağkalım HCV seronegatif ve pozitif akciğer nakli hastalarında benzer bulunmuştur (25). Kronik hepatit kliniği olan hastalar, hepatit D ve E açısından da araştırılmalıdır ancak bunlara yönelik etkin tedavi protokolleri yoktur. HEV için immünsüresif tedavi dozunun azaltılması önerilmektedir. Siroz varlığında karaciğer nakli ve akciğer nakli aynı anda yapılabilir.

- *HIV*. HIV ile enfekte hastalarda eğer hastalık kontrol altında ise akciğer nakli için değerlendirilebilir. HIV-RNA negatif ise ve anti-retroviral tedaviye cevabı varsa nakil düşünülebilir. Ancak HIV ile enfekte olan hasta bakımı konusunda uzmanlaşmış olan merkezlerde akciğer naklinin gerçekleştirilmesi gerekir (2).
- *Diğer enfeksiyonlar*. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia gladioli ve çoklu ilaç direnci gösteren Mycobacterium abscessus ile enfekte hastalarda enfeksiyonun pre-operatif dönemde tedavi edilmiş olması ve post-operatif dönemde kontrol edilebileceğine inanılıyorsa hastalar nakil açısından değerlendirilebilir. Bu mikroorganizmalarla enfekte hastalar bu alanda tecrübeli nakil merkezlerinde değerlendirilmelidir. Adaylar nakil sonrası dönemde de bu enfeksiyonlara artmış riskler açısından bilgilendirilmelidir (2).
- *Aterosklerotik hastalık*. Akciğer nakli sonrası son dönem organ hasarı riski getirecek olan ciddi aterosklerotik hastalıklar göreceli kontrendikasyonlardır. İleri yaş ve sigara kullanımı koroner arter hastalık (KAH) riskini arttırmaktadır. Bu hastalarda nakil öncesi veya sırasında bypass yapılabilir. Akciğer nakli adayları için kabul edilen KAH ciddiyeti merkezden merkeze değişebilir. Anjiyografi tetkikin rutin kullanımı tartışmalıdır. Son dönem akciğer hastalıklarında tarama amaçlı yapılan non invaziv işlemlerde yanlış pozitif sonuçlar olabilir (26–28).
- *Son dönem organ hasarına yol açmamış kronik hastalıklar*. Diabetes mellitus (DM), sistemik hipertansiyon, epilepsi, santral venöz obstrüksiyon, peptik ülser ve gastroözofageal reflü gibi hastalıklar akciğer nakli öncesinde optimal tedavi edilmelidir. Nakil adaylarında DM'a sık rastlanmaktadır. 1106 akciğer nakli hastası içeren bir çalışmada DM olanlarda olmayanlara göre post-transplant 1 yıllık mortalite aynı iken 5 yıllık mortalite hafif yüksek bu-

lunmuştur. Başka bir merkezde 386 hasta analizinde DM mortalite riskini 4 kat kadar arttırdığı görülmüştür. KOAH nedeniyle yapılan akciğer nakli hastalarında (hasta sayısı 5873) DM varlığı 14.9 yıllık mortaliteyi hafif yükselttiği saptanmıştır. Bu durumda adaylarda mutlaka optimal glisemik kontrol sağlanmalıdır (HbA1c \leq 7) (29,30).

Adayların Takibi ve Listeden  ıkarılma Durumları

Akciğer naklinde uygun adayların seçimi bir kez yapılan bir değerlendirme değildir, tam tersine devam eden bir s reğtir. Son dönem akciğer hastaları nakil için uygun bulunduğunda nakil listesine eklenmektedir ancak bu hastaların kliniği her an değişebileceği için ve nakil kararını da etkileyebileceği için aralıklı olarak tekrar değerlendirilmelidir. Aşırı kilo alımı veya kaybı, böbrek yetmezliğinin gelişmesi, medikal tedaviye dirençli yeni bir infeksiyonun olması, hastaların tedaviye uyumsuz veya nakil konusunda kararsız olmaları durumunda nakil listelerinden çıkarılması söz konusu olabilir. Ayrıca medikal tedaviye cevap veren ve kliniği iyileşen özellikle pulmoner hipertansiyon hastaların da akciğer nakli ertelenebilir.

Sonuç

Akciğer nakli doğru hasta seçimi yapıldığında hem sağkalımı hem de hayat kalitesini arttıran bir tedavi şeklidir. Hastaların akciğer nakli yapılan merkezlere erken zamanda yönlendirme yapıldığında ayrıntılı tetkiklerin yapılması ve düzeltilebilir durumların saptanması açısından oldukça önemlidir. Sahada calışan hekimler son dönem akciğer hastaların ne zaman yönlendirilmesi gerektiği bilmelidir ve hastalarına bu konuda bilgi vermelidirler. Nakil kararı için mutlaka hasta bazında karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Khusch K, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 1047.
2. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1.
3. Nathan SD. Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest* 2005; 127: 1006.

4. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1156.
5. Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations. *Chest* 1996; 109: 787.
6. Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax* 2006; 61: 507.
7. Snell GI, de Hoyos A, Kraiden M, Winton T, Maurer JR. *Pseudomonas cepacia* in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993; 103: 466.
8. Milman N, Burton C, Andersen CB, Carlsen J, Iversen M. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis: outcome in a series of seven consecutive patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 222.
9. Pechet TT, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, Cooper JD, et al. Lung transplantation for lymphangioleiomyomatosis. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 301-8.
10. Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006; 81: 746.
11. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, Wigley FM, Braunstein NA, White B, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3954.
12. Massad M, Powell CR, Kpodonu J, Tshibaka C, Hanhan Z, Snow NJ, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World J Surg* 2005; 29: 1510.
13. Hayanga AJ, Aboagye JK, Hayanga HE, Morrell M, Huffman L, Shigemura N, et al. Contemporary analysis of early outcomes after lung transplantation in the elderly using a national registry. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 182.
14. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 288.
15. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, Bacchetta MD, Shah L, Ravichandran S, et al. Obesity and underweight are associated with an increased risk of death after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 887.
16. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1097.
17. Schäfers HJ, Wagner TO, Demertzis S, Hamm M, Wahlers T, Cremer J, et al. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992; 102: 1522.
18. Beaty CA, George TJ, Kilic A, Conte JV, Shah AS. Pre-transplant malignancy: an analysis of outcomes after thoracic organ transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 202.
19. Nathan SD, Edwards LB, Barnett SD, Ahmad S, Burton NA. Outcomes of COPD lung transplant recipients after lung volume reduction surgery. *Chest* 2004; 126: 1569.
20. Inci I, Iskender I, Ehsam J, Caviezel C, Hillinger I, Opitz I, et al. Previous lung volume reduction surgery does not negatively affect survival after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 596.
21. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Crit Care* 2015; 19: 19.
22. Dellgren G, Riise GC, Swärd K, Gilljam M, Rexius H, Liden H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study. *Eur J Cardiothorac Surg*

- 2015; 47: 95.
23. Baz MA, Palmer SM, Staples ED, Greer DG, Tapson VF, Davis DD. Lung transplantation after long-term mechanical ventilation: results and 1-year follow-up. *Chest* 2001; 119: 224.
 24. Hayanga AJ, Du AL, Joubert K, Tuft M, Baird R, Pilewski J, et al. Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridging Strategy to Lung Transplantation: Significant Gains in Survival. *Am J Transplant* 2018; 18: 125.
 25. Englum BR, Ganapathi AM, Speicher PJ, Gulack BC, Snyder LD, Davis RD, et al. Impact of donor and recipient hepatitis C status in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 228.
 26. Koprivanac M, Budev MM, Yun JJ, Kelava M, Pettersson GB, McCurry KR, et al. How important is coronary artery disease when considering lung transplant candidates? *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1453.
 27. Ben-Dor I, Shitrit D, Kramer MR, Jakobshvili Z, Sahar G, Hasdai D. Is routine coronary angiography and revascularization indicated among patients undergoing evaluation for lung transplantation? *Chest* 2005; 128: 2557.
 28. Plantier L, Skhiri N, Biondi G, Jebrak G, Himbert D, Castier Y, et al. Impact of previous cardiovascular disease on the outcome of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1270.
 29. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 438.
 30. Yeatman M, McNeil K, Smith JA, Stewart S, Sharples LD, Higenbottam T, et al. Lung Transplantation in patients with systemic diseases: an eleven-year experience at Papworth Hospital. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 144.

Akciğer Naklinde Donör Değerlendirmesi ve Harvesting

Furkan Şahin
Muhammed Sayan
Erdal Yekeler

Donör Seçimi

Akciğer transplantasyonu son dönem akciğer hastalıklarında etkin tedavi seçeneğidir (1,2). 1963 yılındaki ilk başarılı akciğer transplantasyonu sonrası dünya genelinde akciğer nakli yıllar içinde artan sayıda yapılmaya başlamış bu durum donör/bekleyen hasta oranını hasta lehine artırmıştır (3). Akciğer nakli için donörde var olan tıbbi özelliklere göre ideal donör kriterleri tanımlanmıştır (**Tablo 1**). Bu kriterler göz önüne alındığında uygun sayıda organa ulaşmanın çok uzağında kalındığı görülmüş, çeşitli çalışmalarda nakil bekleme listesindeki ölüm oranları %13–15 civarında bildirilmiş ve bu oranı azaltmak için genişletilmiş donör kriterleri, kardiyak arrest sonrası organ bağı (DCD) gibi donör yelpazesini genişletmeye dönük girişimler yapılmıştır. Ülkemizde DCD yasal olmadığı için genişletilmiş donör kriterleri kullanılmaktadır (**Tablo 2**).

Akciğerler beyin ölümü sonrası, kardiyak masajla hasar, ventilatör hasarı, aspirasyon, pnömoni, kardiyojenik/nonkardiyojenik ödem gibi sebeplerle hasarlanmaya çok açık organlar olup çeşitli çalışmalarda çoklu organ donörlerin %15–25’inde akciğerlerin transplantasyon için kullanılabilirliği belirtilmiştir (4–6).

ABO Uyumu

Akciğer naklinde organ kabulü ABO kan grubu uyumu ile başlamaktadır. Rh uyumu aranmaz. Her ne kadar özdeş (identical) kan grubu tercih sebebiyse de uyumlu (compatible) kan grupları ile yapılan transplantasyonlarda mortalite, hastanede kalma, akut/kronik hava yolu komplikasyonları ve akut rejeksiyon oranında fark olma-

Tablo 1: İdeal donör kriterleri (2)
Yaş <55
Akciğer grafisi normal
PaO ₂ >300 mm Hg (FiO ₂ 1.0, PEEP 5 mmHg)
<20 paket/yıl sigara öyküsü
Göğüs travması, geçirilmiş torasik cerrahi öyküsü yok
Endobronşial mikroorganizma yok
Malignite öyküsü yok
Endobronşial aspirasyonda pürülan sekresyon yok
Viral seroloji normal

Tablo 2: Genişletilmiş donör kriterleri (3)
Yaş: 55–65
Akciğer grafisinin normal olmaması (Ateketazi ya da yüklenmenin tedavisi, ya da normal tarafın single transplantasyon için kullanılabilirliği?)
Mekanik ventilatörde; FiO ₂ : %100, PEEP 5 mm Hg altında iken, PaO ₂ : 200–300 mmHg arasında olması
(Recruitment manevraları ya da diüretik, hemodializ, bronkoskopi/aspirasyon ile >300 mmHg değerinin görülmesi)
Göğüs travması var, fakat hasar yaygın değil, ya da travmasız tarafın single transplantasyon için kullanılabilirliği?)
Aspirasyon bulgusu var, tek taraflı ise single transplantasyon için kullanılabilirliği?
Sigara kullanımı 20 paket yıldan fazla ve 30 paket/yıldan az ve gösterilmiş akciğer hasarı yok
Kardiyovasküler cerrahi hikayesi olması
Uzamış MV süresi

diğini bildiren çalışmalar mevcuttur (7). Uyumlu kan grubu ile yapılan nakillerdeki endişe Passenger Lökosit Sendromudur. Bu sendromda alıcıya taşınan B lenfositlerden salınan antikorlar alıcıdaki eritrositlerle reaksiyona girip akut hemolize sebep olması söz konusudur (8,9).

Boyut Uyumu

Akciğer naklinde donör ve alıcı arasında uyumluluğu aranan bir diğer husus boyuttur. Donör ve alıcı arasındaki boyut uyumsuzlukları ciddi morbidite ile sonuçlanabilir

(10). Boyut uyumunu değerlendirmek için boy ölçümü, akciğer radyografisinde toraks boyutu ölçümü, total akciğer kapasitesi (TLC) ölçümü gibi çeşitli metotlara başvurulmaktadır. Donördeki büyük boyutlu akciğer atelektazi ve enfeksiyon şeklinde problem oluşturma riskine karşı lobektomi, wedge rezeksiyon gibi tekniklerle daha küçük toraks hacmine sahip alıcıya göre küçültülebilmektedir. Sağ tarafta orta lob, sol tarafta lingula hedeflenerek sadece akciğer boyutunda değil ön-arka çapında da %10–15 azalma beklenmektedir (11,12). Boyut uyumsuzluğu ile ilgili asıl endişe küçük akciğer hacimli donörden alınan akciğerin büyük toraks hacmine sahip alıcıya nakledilmesi ile ilişkilidir. Bu durumda boşluk problemleri, persistan pnömotoraks, akciğer hiperekspansiyonu ve sınırlı ekgzersiz toleransı gibi problemlerin ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır (13). Ayrıca küçük akciğerlerde yeterli pulmoner yatak oluşmasında yetersizlik olacağı için pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir (14). Genel kural olarak fibrotik akciğer hastalıkları nedeniyle transplantasyon planlanan hastalarda daha küçük, KOAH nedeniyle transplantasyon planlanan hastalarda daha büyük hacimli donör akciğeri hedeflenmektedir. Akciğer grafisinde toraks uzunluk ve genişlik ölçümü, submamarial göğüs çevresi ölçümü, boy ölçümü ve total akciğer kapasitesi (TLC) ölçümü gibi çeşitli donör /alıcı organ boyutu karşılaştırma yöntemleri tanımlanmıştır (15). Birçok merkez boy ve TLC ölçümünü baz almaktadır. Donör değerlendirme yapılırken TLC nin erkeklerde kadınlara göre %20, beyazlarda siyah ırka göre %10 fazla olduğu hesaba katılmalıdır (16,17).

Yaş

Yaşla birlikte progressif bir şekilde akciğer kompliansı, solunum kas gücü ve elastik rekoilde azalma olması sonucu akciğer yapısı ve fonksiyonlarında bozulmanın olduğu bilinen bir gerçektir. Yaşın ilerlemesiyle alveolar keselerin çapında artma ve derinliğinde azalma oluşur. Akciğerlerin elastik liflerinde azalmayla birlikte elastik rekoil basıncında azalma ve alveolar boşluklarda distansiyon ve akciğer hacminde artma meydana gelir. Özellikle periferik hava yollarında kollaps alanları oluşur. Azalmış alveloler yüzey ve ventilasyon/perfüzyon heterojenitesine rağmen kompanzatuvar mekanizmalarla gaz değişimi korunmaktadır. Bu sebeple yaşla birlikte görülen normal değişiklikler olduğu bilinmeli ve yaş organ reddi için bir sebep olarak görülmemelidir (18,20). Donör kriterlerinde yaş <55 olarak belirlenmiştir. Literatürde yaşla birlikte mortalite ve kronik rejeksiyon oranının arttığı ve değişmediği ile ilgili farklı yayınlar bulmak mümkündür (20,21).

Donör Sigara Kullanımı

Sigara alışkanlığını değerlendirecek kantitatif bir test olmayıp tamamen hasta yakınlarının beyanı ve varsa eski tıbbi kayıtlarındaki anamnezlere dayalıdır. İdeal

donör kriterlerinde 20 paket/yıl dan daha az sigara içiciliği istenmektedir. Sigara alışkanlığı olan bir donörden nakil yapılan akciğerde, gizli malignite, azalmış pulmoner fonksiyon, permeabilite değişiklikleri, havayolu obstrüksiyonu, mukosilier klerans azalması sonucu sekresyon problemleri ve enfeksiyona yatkınlık gibi komplikasyonların gelişebileceği bildirilmiştir (3). Sigaranın transplantasyonun uzun dönem sonuçlarını etkilediği konusunda çelişen çalışmalar olsa da kısa dönem mortalite, uzamış Ekstrakorporiyal Membran Oksijenatör (ECMO) ihtiyacı, primer greft disfonksiyon riskini artırması konusunda çalışmaların benzer sonuca ulaştıkları görülmüştür (22–26). Bu çalışmaların aksine, Sabashnikow ve ark. donörlerin yarıya yakının sigara içicisi ve %18'inin >20 paket/yıl sigara içicisi olduğu 237 olguluk çalışmalarında kısa ve orta dönem sonuçlarının sigaradan etkilenmediğini bildirmiştir (27). Sigara içen 35–49 yaş arası bir insanda yaşamı boyunca akciğer kanseri gelişme riski içmeyenlere göre 3–5 kat fazla bulunmuştur (28). Bu donörlerden alınan akciğerin gizli bir tümör taşıdığı ve nakil sonrası kullanılan immun-supresiflerle tümörün agreve olabileceği bildirilmiştir. Literatürde sigara ile alıcıda takiplerinde gelişen akciğer kanseri arasında aşikâr ilişki kurabilen ve kuramayan çalışmalar mevcuttur (29,30).

Ölüm Sebebi

Donördeki ölüm sebebi ve beyin ölümünün kendisi akciğerde değişik şekillerde hasar oluşturma ya da hasara yatkınlık oluşturabilir. İdeal donör kriterlerinde göğüs travması olmaması yer alırken genişletilmiş donör kriterlerinde diğer parametreler açısından uygun olan vericilerde ise bu konu göz ardı edilmektedir. Ciccone ve ark tarafından yapılan 500 olguluk çalışmada travmatik ve nontravmatik beyin ölümü gerçekleşen donörlerden elde edilip nakil yapılan hastalar karşılaştırılmış ve erken sonuçlar ve uzun dönem survivalde anlamlı fark bulmamışken akut rejeksiyon ve BOS oranının travmatik beyin injurisi grubunda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (31). Wauters ve Ganesh ise yaptıkları çalışmada survival, mortalite BOS ve akut rejeksiyon ile ölüm sebebi arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (32,33).

Enfeksiyon Belirteçleri

Potansiyel donörler alıcıya bulaşı önlemek için enfeksiyon serolojisi açısından araştırılmalıdır. Donörde Hepatit-B yüzey antijeni, HIV/HCV ve HBV kor antikorlarına bakılmalıdır. Bu testleri pozitif olan hastalarda nükleik asit ampifikasyon testi (NAT) yapılmaktadır. NAT (-) olanlarda alıcıya bulaş riskinin %1 den az olduğu bildirilmiştir (34). Sadece testler değil ilaveten donörün alışkanlıklarını ve yaşam tarzını da sorgulamak ve bunun için sadece yakın aile bireyleriyle birlikte arkadaşlarından da bilgi

Tablo 3: Organ reddi yapılan enfeksiyöz durumlar

Virüs	HIV, reaktif hepatit B yüzey antijeni, aktif HSV, Varicella zoster ve CMV viremisi, WNV ensefaliti
Bakteri	Tuberküloz, menenjit, barsak gangreni ya da intrabdominal sepsis
Fungus	Kriptokokok, aspergilloz, histoplazmozis, koksidiozis, kandidemi
Prion	Creutzfeldt-Jakob hastalığı
Parazit	Chagas Hastalığı, leşmaniazis, malaria, rabies
HIV: Human immunodeficiency virus; CMV: Cytomegalovirus; WNV: West Nile Virus.	

almak gerekli olabilir. HIV için seronegatif olan fakat yaşam stili olarak yüksek riskli olan donörler reddedilmemeli fakat transplant ekibi, alıcı ve yakınları durumdan haberdar edilmelidir.

Bazı kaynaklarda HCV antijeni pozitif donörün hemen reddedilmemesi, HCV antijeni pozitif alıcıya nakledilebileceği belirtilmiştir (3). Yine bazı çalışmalarda beklenen ölümün çok yakın olduğu, başka alternatifin olmadığı ve yakınlarından yüksek riskli donör için onay alındığı durumlarda HCV antijeni negatif hastaya da enfekte donörün akciğerinin nakledilebileceği iddia edilmiştir (35,36). Organ bağıışı için kesin kontrendike olan enfektif durumlar **Tablo 3**'de verilmiştir.

Donör Kanser Anamnezi

Donör organı yoluyla alıcıya malignite transferi transplantasyonun tanımlanmış bir komplikasyonudur. Malignite öyküsü organ bağıışı için kontrendikasyon oluşturmakla birlikte bazı maligniteler bu kapsama girmemektedir. Düşük dereceli deri tümörleri (melanom haricinde), serviks karsinoma insitu gibi malignitelerin metastaz olasılığı çok düşük olup donör reddini gerektirmemektedir. Bu durumlarda tam bir değerlendirme yapılarak, detaylı öykü alınarak ve alıcı yakınları donörün malignite öyküsü hakkında bilgilendirilerek harvesting yapılması düşünülebilir (3). Malign melanom hikayesi organ bağıışı için kontrendikedir (37). Primer SSS tümörlerinin kan beyin bariyerini aşması pek olası olmasa da astrositom ya da medulloblastom gibi yüksek metastaz olasılıklı tümör anamnezi organ bağıışı için kontrendikasyon oluşturur (17) Ayrıca beyin tümörü nedeniyle şant operasyonu yapılması, radyoterapi uygulanması, tümör nedeniyle kraniotomi yapılmasının kan beyin bariyerini bozarak tümör metastazını hızlandırdığı düşünülmektedir, bu durumların varlığında organ reddedilmelidir (38). Renal hücreli kanser, akciğer kanseri, koriokarsinom, meme kanseri ve kolon kanseri öyküsü olan donörler reddedilmelidir (14).

DM

Kriterlerde yer almasa da donördeki DM ile mortalitenin arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (39).

Cinsiyet

Cinsiyetin akciğer transplantasyon sonuçları üzerine direkt etkisi kesin bilinmemekte ve olası uyumsuzlukların daha çok akciğer boyutu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda travmatik beyin injurili donörlerin daha çok erkek cinsiyet olduğu ve boyut uyumuyla ilgili olarak alıcılarında yüksek oranda erkek olduğu bildirilmiştir (40). Literatürde cinsiyetin bu dolaylı etkisinden başka direkt etkisin araştırılan çalışmalar da mevcuttur. Östrojenin T hücre aracılı immunitiyi baskılayıp, B hücre aracılı immunitiyi ve antikor üretimini aktive ettiği, IL2 üretimini baskıladığı, glukokortikoid cevabını değiştirdiği bildirilmiştir. BOS riskinin kadın donörlerde daha az olduğunu bildiren makaleler olsa da cinsiyetin etkisi belirsizliğini korumaktadır (41–44). Birçok çalışmada donör ve alıcı cinsiyet karşılaştırmasında sonuçlarda anlamlı fark bulunmadığı belirtilmiştir (45–47) Demir ve ark. ise cinsiyetin survivalde etkili olduğunu ve en kötü sonuçların kadın donör erkek alıcı kombinasyonunda geliştiğini bildirmişlerdir (48). Literatürde ayrıca erkek donör, kadın alıcı kombinasyonunda sonuçların iyi olduğu, erkek donör, erkek alıcı kombinasyonunda sonuçların kötü olduğu, en iyi sonucun kadın donör-kadın alıcıda olduğu gibi çeşitli sonuçlara ulaşan çalışmalar bulmak mümkündür (49–52). Günlük pratikte uygun donör sıklığından dolayı boyut uyumu sağlandıktan sonra cinsiyet farklılığı gözlemlenmediği söylenebilir.

Donor Genetiği

Çalışmalarda ATP11B, FGFR2, EGLN1, and MCPH1 genlerinin primer greft disfonksiyonunu gelişimi ile ilişkisi üzerinde çalışılmış ve upregüle oldukları gösterilmiştir. Gelecekte donörde bu genlerin PGD tahmini için çalışılması gündeme gelebilir (53).

İrk

Alicının ırkına bakılmaksızın afro-amerikan donörlerde mortalitenin yüksek olma eğilimli olduğu belirtilse de genel sağ kalımla ırk ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (54,55).

Uzamış MV Süresi

Uzamış MV ile pnömoni ve akciğer injurisi riski artmaktadır. Çalışmalarda 2 günden fazla süren entübasyonların ventilatör ilişkili pnömoni için bağımsız bir risk faktö-

rü olduğunu ve entübe kalınan her gün riskin %1–3 arttığını belirtmektedir (56). Akciğer transplantasyonunda MV etkilerinin sonuçları çok net değildir. Tek başına uzamış entübasyon organ reddi için bir kriter olmamalıdır. İyi oksijenize olan, akciğer grafisinde infiltrasyon olmayan, solunum yolu sekresyonlarında dikkate değer üremesi olmayan, bronkoskopik değerlendirme uygun olan uzamış entübasyonlu bir donör, travmatik beyin injurili ve aspirasyon riski yüksek bir kısa entübasyonlu donörden daha uygun olabilir (17).

Bronkoskopi

Kan grubu, boyut, kan gazı, radyolojik değerlendirme ve diğer kriterler sonrası uygun olduğu düşünülen donörlerde bronkoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Bronkoskopi ile solunum yollarında gastrik içerik aspirasyon, pürülan sekresyon ya da endobronşial kitle varlığı değerlendirilir, yoğun inflamasyon ve püü varlığı organ reddi sebebidir. Bir çalışmada tüm beyin ölümlerinin %67'sinde, kan gazı ve radyolojik bulgularla ideal donör kriterlerini karşılayan donörlerin ise %38'inde anormal bronkoskopik bulgu saptandığı bildirilmiştir (57). Bronkoskopik değerlendirmede anormallik saptanmasa dahi sağ ve sol sistemden ayrı ayrı gram/kültür incelemeleri için bronkioalveoler lavaj alınmalıdır. Çeşitli merkezlerdeki çalışmalarda gram boyamada %80'e yakın kolonizasyon bildirilmiştir (58–60). Kültürde en çok izole edilen mikroorganizmalar stafilkokkus, candida, hemofilus ve enterobakter türleridir (14,61). Çalışmalarda transplantasyon yapılan hastalarda erken dönem mortalitede pnömoninin önemli bir sebep olduğu bildirilmiş ve klinik pratikte alıcıya geniş spektrumlu antibiyotik başlanması ve donör materyallerinin gram/kültür sonucuna göre revize edilmesi önerilmiştir (62). Sonuç olarak gram boyamada trakeal aspiratta gram boyamanın pozitif olması organ kabulünü engellememelidir, bronkoskopide pürülan sekresyonun miktarı önemlidir ama önemi kanıtlanmamıştır.

Önceki Cerrahi

Birçok transplantasyon merkezinde kardiyotorasik cerrahi öyküsü olan donör akciğeri reddedilmektedir. Sadece kardiyak cerrahi geçirenlerin uygun donör olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (63,64).

Radyolojik Değerlendirme

Donör akciğer grafisi akciğer kontüzyonu, akciğer ödemi, sepsis ve hipervolemi gibi major akciğer problemlerini yansıttığından dolayı geleneksel donör kabul kriterleri temiz bir donör akciğer grafisi olmasını önermektedir (65). Çalışmalarda sadece radyolojik bulgulara bakarak organ reddinin, sunulan organların %20'si olduğu bil-

dirilmiştir (66). Fakat donör akciğer grafisi bulgularına ilişkin klavuzlar hazırlamak için yeterli veri bulunmamaktadır. Literatürde akciğer grafisi ile makroskopik değerlendirme, klinik ve transplantasyon sonuçlarının uyumsuzluğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (67–71). Anormal göğüs grafisi organ reddine sebep olmaktadır (17). Unilateral lezyonlarda sağlam taraf transplantasyon için değerlendirilebilmektedir. Atelektazi ekartasyonu için ventilatörde akciğer ekspansiyonu manevraları ve bronkoskopi ile sekresyon temizliği ve kontrol akciğer grafisi değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.

Arterial Kan Gazı Değerlendirmesi

Potansiyel donör seçim kriterlerinden bir diğeri kan gazı değerlendirmesidir. Arterial kan gazındaki parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) akciğer fonksiyonunu gösteren önemli bir değerdir. Kan gazındaki PaO_2 değerinin, mekanik ventilatördeki hastaya verilen oksijen konsantrasyon değeri (FiO_2) oranına bakılması ilk defa Harjula ve ark. tarafından donör seçim kriteri olarak önerilmiştir (58). Botha ve ark ise donör pulmoner veninden kan gazı bakmış ve PaO_2 değeri <300 mmHg olan donörlerde primer greft disfonksiyonun yüksek olduğunu belirtmiştir. İlginç olarak pulmoner ven ve periferik arteriyel kan gazlarında PaO_2 değerinin korele olmadığı sonucuna varmışlardır (72). Günlük pratikte donör kriter uygunluğu için mekanik ventilatörde FiO_2 : %100, Tidal volüm; 8–10 ml/kg, PEEP; 5 cmH₂O 10 dakika solutulup alınan arterial kan gazında PaO_2 değeri >300 mmHg olması istenmektedir. PaO_2 değeri 200–300 mmHg arasında olan hastalara recruitment manevraları uygulanarak değerinin yükseltilmesi sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu manevrada 2 saat süresince, 25 cm H₂O inspiratuar basınç ve 15 cm H₂O basıncında PEEP ayarlarında basınç kontrollü MV uygulanır. Sonra normal MV ayarlarına dönmeden önce alveoler kollapsı önlemek için bir müddet daha yüksek PEEP ile devam edilir. Kan gazı kontrolü yapılır (73). Çalışmalarda bu manevralar ile donör uygunluğunda %4–13, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranında %15 artış saptandığı bildirilmektedir (74,75).

Makroskopik Değerlendirme

Yukarıdaki kriterleri karşılayıp dönörün uygun olduğuna karar verildiği durumlarda harvesting işlemine geçilir. Buradaki son değerlendirme makroskopik değerlendirmedir. Sternotomi yapıldıktan sonra her iki taraf plevra açılıp inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirme yapılır. Yapışıklık, fibrozis, nodül, kitle varlığı değerlendirilir. Akciğer anezteziste hiperinflate ettirilip ani olarak dekonnekte edilir ve akciğer elastik rekoili değerlendirilir. Makroskopik değerlendirmede de belirgin patoloji saptanmazsa harvesting işlemine başlanır.

Özetle; beyin ölümü gerçekleşen hastalar, malignite, serolojik değerlendirme ve yakın onamı gibi değerlendirmeler sonrası koordinatörler tarafından donör aday olarak organ nakil direktörüne sunulduğunda transplantasyon listesindeki uyumlu kan grubu ve boyuttaki hastalar gözden geçirilir. Bir sonraki aşamada donör adayının kan gazı değerleri ve akciğer grafisi incelenmesidir. Akciğer grafisinde bariz patoloji olmayan ve daha önce bahsedilen ventilatör ayarları sonrası ve arterial kan gazı uygun olan adayların bronkoskopik ve makroskopik değerlendirme için uygun olduğu düşünülür. PaO₂ değeri 200–300 mmHg arasındaki adaylara recruitment manevrası sonrası kontrol kan gazı alınır. Akciğer grafisi normal olmayan hastalar altta yatan sebebe göre diüretik, ultrafiltrasyon ya da bronkoskopik yaklaşımlar uygulanarak kontrol akciğer grafisi değerlendirmeleri yapılır. İstenecek şartlar sağlanmışsa makroskopik değerlendirme aşamasına geçilir. Kesin kontrendikasyon varlığında organ reddi yapılır.

Harvesting

Donör merkezine ulaşılmış ilk olarak donöre ait kayıtlar incelenmelidir. Donör/alıcı kanı tiplmesi ve uygunluğu, tüm ilgili donör geçmişinin incelemesi ile doğrulanır ve kayıt altına alınır.

Donör hemodinamiği, inotropik/pressor infüzyon hızları, elektrokardiyogram, ekokardiyogram ve (eğer varsa) kalp kateterizasyonu gözden geçirilir. En son arter kan gazı verileri ve akciğer grafisi gözden geçirilerek bronkoskopi ile değerlendirmeye geçilir. Bronkoskopik değerlendirmede sekresyonlar tamamen temizlenmeli ve gram boyama ve kültür için bir numune alınmalıdır. Bronş ağzlarından aspirasyonla temizlenebilen ve distalden yollardan devamlı olarak gelmeyen proksimal sekresyonların varlığı önemli bir endişe kaynağı değildir (76). Bu süreçte karşılaşılabilen beklenmeyen kardiyak veya pulmoner anormallikler, derhal alıcı merkezdeki implant ekibine rapor edilir.

Orta hattan standart bir median sternotomi insizyonu ile orta hattan toraksa girilir. Her iki plevral alana doğrudan erişim sağlanabilen perikardiyal bir kuyu oluşturulur. Akciğerlerin inspeksiyonu için her iki plevral boşluk açılırken akciğerlerin yanlışlıkla yaralanmasını önlemek için koter kullanılmamalıdır (77). Akciğerler palpe edilir ve görsel olarak incelenir. Atelektatik izlenen akciğer segmentleri için; anestezi uzmanı 30 cm'lik bir H₂O basıncına kadar sürekli olarak akciğerleri şişirirken her iki akciğere elle nazikçe masaj yapılarak atelektatik alanlar açılmaya çalışılır. Akciğerlerin atelektatik alanlarını açmak için plevral boşluklardan akciğerleri dışarı çıkarma uygulaması kesinlikle önerilmez. Plevral kavite içinde bu manevraların uygulanması atelektazileri yenmek için yeterlidir ve bu şekilde şiddetli akciğer hiperinflasyonu

ve hiler yapılarına zarar gelme olasılıklarının önüne geçilmiş olunur. Akciğerlerin normal deflasyonunun gözlenmesi için de inspirasyonun sonunda endotrakeal tüp ventilatörden ayrılır. Akciğerler sönük durumdayken nodül veya kitle bulguları açısından iyice palpe edilir. Bu muayenelerin sonuçları ve en son arter kan gazı, akciğer grafisi ile bronkoskopik muayeneler sonuçları implantasyon ekibi ile paylaşılır. Beklenen cross-clamp süresi de diğer harvest ekipleri ile görüşülerek tahmin edilmeye çalışılır (76).

Kalp harvest ekibi tarafından kalp ve büyük damarlar konjenital anatomik anormallikler, travmatik yaralanma, beklenmeyen aterosklerotik koroner arter hastalığı, biventriküler kasılma disfonksiyonu açısından incelenir (78). Bu muayenenin sonuçları kalp alıcı implant ekibine son donör hemodinamiği, inotropik/pressör infüzyon hızları ve beklenen cross-clamp süresi iletilir.

Torasik Organ Diseksiyonu

Öncelikle ana pulmoner arter ve sağ pulmoner arterler, çıkan aorttan dikkatlice ayrılır. Sonrasında Superior vena cava'nın sağ pulmoner arterle olan bağlantıları dikkatlice divize edilir ve vena cava superior innominat ven bifürkasyonuna kadar tüm çevresel mediastinal yapılardan serbestlenir. Superior vena cava, azigos ven girişine yakın bir noktadan çevresel olarak disseke edilir ve etrafına 0-ipek bağlama yerleştirilir (79). Bazı harvest cerrahları azigos veni bu aşamada bağlamaktadırlar ancak tecrübe eksikliğinde bu yaklaşım gereksiz kanamalara ve sağ pulmoner arterin üst lob dalında hasara yol açabilmektedir (77). Çoğu zaman, bu kırılgen yapının divize edilmesine gerek olmadan yeterli bir superior vena cava uzunluğu kolaylıkla elde edilmektedir.

Daha sonra sondergaard (Waterston) interatrial oluşunun dikkatli bir şekilde diseksiyonu (daha sonra kardiyak ve pulmoner sol atriyal cuff'ların ayırt edilmesini kolaylaştıracak şekilde) gerçekleştirilir (78). Kardiyopleji kanülünü daha sonra sabitlemek için çıkan aortun ön orta kısmına horizontal matress 4-0 polipropilen sütür (Prolene; Ethicon, Inc, Somerville, NJ) yerleştirilir. Benzer bir "pulmoplegia" kanülasyon süturu distal ana pulmoner artere yerleştirilir. Pulmoner arter kanülü bölgesi, kalp implantasyonu prosedürü için cömert bir ana pulmoner arter cuff'ını garanti altına almak için pulmoner valften en az 1,5 cm uzakta olmalıdır (77,79).

Kanülün ana pulmoner arter bifürkasyonuna yakın yerleştirilmesi, bilateral akciğer nakli için hala yeterince sağ ve sol pulmoner arter uzunluğunu bırakır (76). Pulmoplegia kanülü distal ana pulmoner artere yerleştirildiği sürece, kanülün ucu pulmoner valfe doğru geriye doğru yönlendirilir. Kanülün bu şekilde yönlendirilmesi ile oluşabilecek bir akciğerin diğerine tercihi perfüzyonunu önlenmiş olur (79).

Superior vena kava ve çıkan aort (arka sağ pulmoner artere sadece sefalod) arasında posterior perikardiyumun insizyonu, trakeanın karina üzerinde nazikçe diseksiyonuna izin verir (77). Trakeanın anterior, lateral ve medial yüzeyleri, gerçek akciğerin en-blok çıkarılması sırasında daha hızlı trakeal erişime izin vermek için temizlenebilir (78). Bu sırada trakea ve özofagus arasındaki fasiyal bağların kesilmesi gerekli değildir. Aşırı derecede manüpülasyonların endotrakeal tüpü yerinden çıkarabileceği unutulmamalıdır. Ek olarak, işlemin bu aşamasında trakea ile özofagus arasındaki fasiyal bağlantıları keskin bir şekilde bölme girişimleri özofagus perforasyonu ve mediastinal kirlenmeye neden olabilir ve bu sebeple önerilmez (78).

Torasik Organın Korunması

Tüm donör organların diseksiyonu, harvest cerrahlarının memnuniyetiyle tamamlandığında, organın korunma ve eksizyon işlemi, santral venöz yolla heparin (30.000 ünite) uygulamasıyla başlatılır (76,77,79). Heparin uygulamasından en az 3 dakika sonra, kardiyopleji kanülü ve pulmopleji kanülleri yerleştirilir ve ilgili infüzyon tüplerine bağlanır. Kardiyak korunma infüzyonu standart bir kardiyopleji kanülü ile verilir. Akciğer perfüzatı, yüksek akışlı bir kanül yoluyla verilir. Atektatik akciğer dokusunun olup olmadığı tekrar değerlendirilir ve önemli sayılabilecek atelektazilerin açılmasına bu aşamada tekrar çabalanır (79).

Torasik organ koruma prosedürü, prostaglandin E1'in (Alprostadil) bolus olarak, pulmoplegia kanülünden ana pulmoner artere uygulamasıyla başlatılır. Sonrasında superior vena cava önceden yerleştirilmiş supra-azygos ipek sutür ile bağlanır. Sol atriyum sol atriyal apendiks ucu transekte edilerek açılabilir (78,79). Bu transeksiyon, sol atriyal uzantının ortasında ve sol ventrikülün pulmoner venlerden dönen pulmoplegia solüsyonu tarafından ayrılmasını önlemek için yeterli büyüklükte olmalıdır (77,78). Kalp implantasyonunda kalp cerrahı tarafından bu alan kapatılırken yakındaki sirkumfleks koroner arterden ödün vermemesi adına harvest aşamasında büyük miktarda sol atriyal cuff alınmaya özen gösterilmektedir. Sol atriyal cuff'ın hayati yapılara yakınlığı nedeniyle, transeksiyonu sırasında teknik hataya yer verilmemelidir (78). Harvesting prosedürünün bu kritik kısmı için, perikardiyumun inferior vena cava'dan ayrılması sırasında salınan kanın görüşü engellemesinden önce cuff'ın güvence altına alınması önem arzeder. Fragil sol atriyal apendiks üzerine rijit bir vasküler klempin yerleştirilmesi kuvvetle tavsiye edilmez çünkü kalbin perikard sınırlarında kuvvetli kasılma hareketleri fragil apendiks dokusuna güçlü bir kuvvet uygular ve bu kuvvet apendiks tabanının yırtılmasına neden olabilir. Bu yırtığın kapatılmayacak düzeye ulaşması ise sirkumfleks koroner arterin bütünlüğünü tehlikeye atabilir. Alternatif olarak, sol atriyum; atriyoventriküler oluk ve sol inferior pulmoner ven arasında sol atriyal insizyonun uygulanması ile havalandırılabilir (76). Bu insiz-

yon daha sonra sol atriyumun kardiyak ve pulmoner cuff'lara bölünmesi sırasında uzatılabilir. Bu sol atriyal insizyonunun kullanımı ile ilgili olarak, başlangıç uzunluğu en az 3 cm olmadıkça, genellikle sol atriyumun yeterince havalandırılmadığını görülmüştür (80). Bu alternatif tekniğin önemli avantajı ise sol atriyal apandiksini daha sonrasında sütürle kapatılma ihtiyacının ortadan kalkmasıdır (78). İnförior vena kava daha sonra hemitranseksiyon ile boşaltılır. Superior vena kavanın ligasyonu, sol atriyumun havalandırılması ve inferior vena kavanın havalandırılmasıyla sol ventrikül dekompresyonunu optimize edilmiş olur ve aorta artık ventriküler distansiyon korkusu olmadan "cross-clamp" yerleştirilebilir (80).

Hem kardiyak hem de pulmoner koruma solüsyonları, aorta crossclamp konulduktan sonra uygulanır. Kardiyoplejik solüsyon yaklaşık 80 mm Hg'lik bir basınçta gönderilirken, pulmoner perfüzyon, yalnızca yerçekimi basıncında perfüzyon kanülü yoluyla pulmoner arterlere uygulanır (81). Ventilatörde tidal volüm değeri hafifçe azaltılarak pleval kaviteye yumuşak kıvamda ice-slush yerleştirilmesine imkân tanınır ve böylece akciğerlerin topikal soğutulmasına yardımcı olunur. Antegrad yıkama ile yaklaşık 4 lt. kadar akciğer koruma solüsyonu [Low potasyum dekstran (perfadex)] akciğerlere gönderilmiş olur. Pulmoplegia infüzyonu sırasında pulmoner arter kanülünden gönderilen Perfadex solüsyonunun sol atriyal açıklıktan geri dönüşü sıvı niteliği berraklaşana dek izlenmelidir. Perfüzyonun her iki akciğere eşit dağılımı sağlanmalıdır. Pulmoplegia solüsyonunun her iki akciğere nüfuz etmesinin sonucu olarak inspeksiyonla akciğerlerin ağarması (beyazlaşması) şeklinde gözlenebilir (77,80). Pulmoner arter perfüzyon kanülünün ucunun orta hat konumlandırılması nedeni ile her iki akciğere de perfüzyonun ulaştığından emin olmak için aralıklı olarak kanül ucu ve akış yönü doğrulanmalıdır (78,81).

Torasik Organ Eksizyonu

Torasik organ koruma infüzyonlarının tamamlanmasından sonra, kalbin apeksi eleve edilir ve inferior vena kava transeksiyonu tamamlanır. Sol inferior pulmoner ven koroner sinüsün hemen üzerinden sol atriya zarar vermeyecek şekilde kesilir. İlk sol atriyal insizyonunun uzatılması; atriyoventriküler oluğa paralel, soldaki sol atriyal uzantının tabanına doğru ve sağdaki inferior vena kavanın alt kenarına doğru gerçekleştirilir. Takip eden kardiyak implant prosedürü için sol atriyumda minimum 1 cm kalınlığında yumuşak doku (atriyoventriküler oluktan ölçülen) tutulmalıdır (81). Sol atriyal insizyon daha sonra sol atriyumun içinden tamamlanır. Buna göre, dört pulmoner ven orifisi, hem kalp hem de akciğer blokları üzerinde optimal sol atriyal cuff uzunluklarının korunmasıyla görselleştirilebilir (80). Superior vena cava önceden bağlanmış superior vena cava ipek sütürün hemen altından transekte edilir. Innominate ve sol karotid arterler divize edilir. Aortik ark, ligamentum arteriosumun

yakınındaki pulmoner artere zarar gelmemesi için özen gösterilerek diseke edilir. Ana pulmoner arter, pulmoplegia kanülasyon bölgesi düzeyinde transekte edilir.

Kalp alandan uzaklaştırılır ve soğuk koruma solüsyonu ile doldurulmuş steril bir plastik taşıma kabına konulur. Perikard diyafram seviyesinde lateral olarak inferior pulmoner ligamentlere kadar kesilir. Inferior pulmoner ligamanlar inferior pulmoner venlere kadar diseke edilir. Inferior pulmoner ligamanların diseksiyonunda diyaframın yakınındaki her iki alt lobun bazal segmentlerinde parankimal hasara yol açmamak için özen gösterilmelidir (80). Inferior pulmoner ligamanların divizyonu akciğerin arkasına uzanabilmeyi ve her bir alt lobu yavaşça anterior çekebilmeyi kolaylaştırır. Sonrasında her bir akciğerin medial yüzünde mediastinal plevra, posteriora hiluma kadar diseke edilir; solda inen aort seviyesinden ve sağda da özofagus seviyesinden göğüs apekslerine kadar kesilir. Özofagus, membranöz trakeanın zarar görmemesi için trakeanın arkasından dikkatlice serbestlenir (81). Trakea boynun tabanında anterior olarak palpasyonla hissedilir. Membranöz kısmının arkadan yaralanmasını önlemek için dikkatlice çevresel olarak serbestlenir. Stapler geçişini kolaylaştırmak için trakeanın çevresine 'tape' yerleştirilebilir. Endotrakeal tüp trakeanın içinden palpe edilir ve stapler uygulanırken serbest bir segment olması için anestezi uzmanından tüpü hafifçe geri çekmesi istenir. Bu noktada, 4.8 mm zımba içeren bir TA-45 otomatik stapler trakea etrafına güvenli bir şekilde yerleştirilir. Tüm atelektazi giderilene kadar akciğerler %100 FiO₂ ile elle şişirilir (79). Daha sonra, akciğerlerin hiperinflasyondan kaçınması için yeterince sönmesine izin verilir (normal inspirasyon tidal hacmine indirgenir) ve stapler basılır. Trakeaya iki kez stapler uygulandıktan sonra stapler üst sınırından trakea bisturi yardımıyla kesilir ve şişik halde bulunan akciğerler dikkatlice sağa ve sola manevralar yaptırılarak toraks kavitesinden nazikçe çıkarılır ve "back-table" a (arka masaya) alınır.

Akciğerlerin en-blok olarak çıkarılmasından sonra, arka masada Perfadex solüsyonu ile pulmoner venlerden retrograd yıkama önerilmektedir (77). Her pulmoner vene yaklaşık olarak 250 cc'lik Perfadex solüsyonu uygulanır. Berrak retrograd yıkama solüsyonunun ipsilateral pulmoner artere dönüşümü infüzyonun doğru bir şekilde uygulandığını gösterir. Bazen bu infüzyon sırasında pulmoner arterden pulmoner embolilerin çıktığı izlenebilir (81). Retograd yıkaamada bittikten sonra daha önceden steril olarak hazırlanmış olan 4 adet steril poşetten ilkinin tabanına ıslak bir kompres koyularak akciğerler nazikçe üzerine yerleştirilir ve ilk poşetin içine retrograd yıkama solüsyonunu (perfadex) boşaltılır. İçeride hava kalmayacak şekilde steril ip ile sıkıca bağlanır. Diğer iki poşet içerisine soğuk serum sale veya ringer laktat doldurulur ve ilk poşet en içte kalacak şekilde iç içe paketlenerek sıkıca bağlanır. En son poşet ise non-steril olarak üzeri etiketlenir ve içerisi buz dolu olan soğuk taşıma kabına yerleştirilerek transporta hazır hale getirilir. İmplant ekibine akciğerlerin

başarılı bir şekilde tedarik edildiği bildirilir. Son olarak harvest sonrası son akciğer değerlendirilmesinde tespit edilmiş herhangi bir anormallik ve tahmini donör organın varış zamanı implant ekibi ile görüşülür.

KAYNAKLAR

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentyeighth adult lung and heart-lung transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1104-22.
2. Sapmaz E. Donör Değerlendirmesi, Seçim Kriterleri ve Harvesting. *J Thor Surg-Special Topics* 2015; 6: 16-20.
3. Costa J, D'Ovidio F, Sonett JR. Donor selection and management. In: Vigneswaran WT, Garity ER, Odell JA, editors. *Lung Transplantation Principles and Practice*. Newyork: CRC Press; 2016. p. 75-88
4. İnci İ. Akciğer transplantasyonu. In: Yüksel M, Balcı AE, editors. *Göğüs Cerrahisi Kırmızı Kitap. Nobel Tıp*; 2015: 327-42.
5. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340: 1081-91.
6. Filosso PL, Turello D, Cavallo A, Ruffini E, Mancuso M, Oliaro A. Lung donors selection: a review. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47: 361-6.
7. Taghavi S, Jayarajan SN, Furuya Y, Komaroff E, Shiose A, Leotta E, et al. Single-lung transplantation with ABO-compatible donors results in excellent outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 822-8.
8. Low M, Gregory G. Passenger lymphocyte syndrome after lung transplant. *Blood* 2012; 120: 4122.
9. Horlait G, Bulpa P, Evrard P. Passenger lymphocyte syndrome mimicking hemolytic uremic syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 271-2.
10. Fernandez FG. Too big, too small, or just right. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151: 1170.
11. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Ankersmit J, Marta G, Taghavi S, et al. Size-reduced lung transplantation: An advanced operative strategy to alleviate donor organ shortage. *Transplant Proc* 2004; 36: 2801-5.
12. Shigemura N, Bermudez C, Hattler BG, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, et al. Impact of graft volume reduction for oversized grafts after lung transplantation on outcome in recipients with end-stage restrictive pulmonary diseases. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 130-4.
13. Santos F, Lama R, Alvarez A, Algar FJ, Quero F, Cerezo F, et al. Pulmonary tailoring and lobar transplantation to overcome size disparities in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1526-9.
14. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-200.
15. Ouwens JP, van der Mark TW, van der Bij W, Geertsma A, de Boer WJ, Koëter GH. Size matching in lung transplantation using predicted total lung capacity. *Eur Respir J* 2002; 20: 1419-22.
16. Massard G, Badier M, Guillot C, Reynaud M, Thomas P, Giudicelli R, et al. Lung size matching for double lung transplantation based on the submammary thoracic perimeter. Accuracy and functional results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 9-14.
17. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest

- Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015; 43: 1291-325.
18. Sharma G, Goodwin J. Effect on aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging* 2006; 1: 253-60.
 19. Turner J, Mead J, Wohl M. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25: 664-71.
 20. De Perrot M, Waddell TK, Shargall Y, Pierre AF, Fadel E, Uy K, et al. Impact of donors aged 60 years or more on outcome after lung transplantation: Results of an 11-year single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 133: 525-31.
 21. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, Claire Watkins A, Rajagopal K, Pierson RN 3rd, et al. The use of lung donors older than 55 years: A review of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 760-8.
 22. Shigemura N, Toyoda Y, Bhama JK, Gries CJ, Crespo M, Johnson B, et al. Donor smoking history and age in lung transplantation: A revisit. *Transplantation* 2013; 95: 513-8.
 23. Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 1232-41.
 24. Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 527-34.
 25. Berman M, Goldsmith K, Jenkins D, Sudarshan C, Catarino P, Sukumaran N, et al. Comparison of outcomes from smoking and nonsmoking donors: Thirteen year experience. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1786-92.
 26. Taghavi S, Jayarajan S, Komaroff E, Horai T, Brann S, Cordova F, et al. Double-lung transplantation can be safely performed using donors with heavy smoking history. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1912-7.
 27. Sabashnikov A, Patil NP, Mohite PN, García Sáez D, Zych B, Popov AF, et al. Influence of donor smoking on midterm outcomes after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1015-21.
 28. Bjartveit K, Tverdal A. Health consequences of smoking 1–4 cigarettes per day. *Tob Control* 2005; 14: 315-20.
 29. Magruder JT, Crawford TC, Grimm JC, Kim B, Shah AS, Bush EL, et al. Risk Factors for De Novo Malignancy Following Lung Transplantation. *Am J Transplant* 2017; 17: 227-38.
 30. Oto T, Griffiths AP, Lewvey B, Pilcher DV, Whitford H, Kotsimbos TC, et al. A donor history of smoking affects early but not late outcome in lung transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 599-06.
 31. Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, Guthrie TJ, Battafarano RJ, Trulock EP, et al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 429-35.
 32. Wauters S, Verleden GM, Belmans A, Coosemans W, De Leyn P, Nafteux P, et al. Donor cause of brain death and related time intervals: Does it affect outcome after lung transplantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 68-76.
 33. Ganesh SJ, Rogers CA, Banner NR, Bonser RS. Donor cause of death and mid-term survival in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1544-9.
 34. U.S. Department of Health & Human Services: Organ Procurement and Transplantation Network. Understanding the Risk of Transmission of HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C from U.S. PHS Increased Risk Donors. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2270/dtac_guidance_risks_201706.pdf. Accessed Feb 5, 2020.

35. Delmonico FL. Cadaver donor screening for infectious agents in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 781-6.
36. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, Zaroff JG, Emond JC, Henry ML, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 701-11.
37. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, et al. Donors with central nervous system malignancies: Are they truly safe? *Transplantation* 2003; 76: 340-3.
38. Healey PJ, Davis CL. Transmission of tumours by transplantation. *Lancet* 1998; 352: 2-3.
39. Reyes KG, Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, et al. Guidelines for donor lung selection: time for revision? *Ann Thorac Surg* 2010; 89: 1756-64.
40. Waller DA, Thompson AM, Wrightson WN, Gould FK, Corris PA, Hilton CJ, et al. Does the mode of donor death influence the early outcome of lung transplantation? A review of lung transplantation from donors involved in major trauma. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 318-21.
41. Da Silva JA. Sex hormones and glucocorticoids: interaction with the immune system. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876: 102-17.
42. Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med* 2001; 63: 966-72.
43. McMurray RW, Ndebele K, Hardy KJ, Jenkins JK. 17-Betaestradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor. *Cytokine* 2001; 14: 324-33.
44. McElhinney DB, Khan JH, Babcock WD, Hall TS. Thoracic organ donor characteristics associated with successful lung procurement. *Clin Transplant* 2001; 15: 68-71.
45. Miñambres E, Llorca J, Subriola B, Ballesteros MA, Ortiz-Melón F, González-Castro A. Influence of donor recipient gender mismatch in early outcome after lung transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 3076-8.
46. Alvarez A, Moreno P, Illana J, Espinosa D, Baamonde C, Arango E, et al. Influence of donor-recipient gender mismatch on graft function and survival following lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 426-35.
47. Izhakian S, Wasser WG, Vainshelboim B, Fox BD, Kramer MR. Effect of Jewish-Arab Ancestry and Gender Matching on Clinical Outcome of Lung Transplantation in Israel. *Isr Med Assoc J* 2016; 18: 470-3.
48. Demir A, Coosemans W, Decaluwé H, De Leyn P, Nafteux P, Van Veer H, et al. Donor-recipient matching in lung transplantation: which variables are important? *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 974-83.
49. Fessart D, Dromer C, Thumerel M, Jougon J, Delom F. Influence of gender donor-recipient combinations on survival after human lung transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43: 3899-902.
50. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1252-9.
51. International Society of Heart and Lung Transplantation Registry, Sato M, Gutierrez C, Kaneda H, Liu M, Waddell TK, et al. The effect of gender combinations on outcome in human lung transplantation: the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry experience. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 634-7.
52. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly JF, et al. Influence of donor characteristics on outcome after lung transplantation: a multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1347-53.
53. Anraku M, Cameron MJ, Waddell TK, Liu M, Arenovich T, Sato M, et al. Impact of human donor

- lung gene expression profiles on survival after lung transplantation: a case-control study. Am J Transplant* 2008; 8: 2140-8.
54. Chaney J, Suzuki Y, Edward Cantu III E, van Berkel V. Lung donor selection criteria. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1032-8.
 55. Allen JG, Weiss ES, Merlo CA, Baumgartner WA, Conte JV, Shah AS. Impact of donor-recipient race matching on survival after lung transplantation: analysis of over 11,000 patients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 1063-71.
 56. Torres A, El-Ebiary, Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1999; 20: 287-301.
 57. Riou B, Guesde R, Jacquens Y, Duranteau R, Viars P. Fiberoptic bronchoscopy in brain-dead organ donors. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 558-60.
 58. Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, et al. Proper donor selection for heart-lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 874-80.
 59. Griffith BP, Zenati M. The pulmonary donor. *Clin Chest Med* 1990; 11: 217-26.
 60. Stewart S, Ciulli F, Wells FC, Wallwork J. Pathology of unused donor lungs. *Transplant Proc* 1993; 25: 1167-8.
 61. Zenati M, Dowling RD, Dummer JS, Paradis IL, Arena VC, Armitage JM, et al. Influence of the donor lung on development of early infections in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 502-9
 62. Low DE, Kaiser LR, Haydock DA, Trulock E, Cooper JD. The donor lung:infectious and pathologic factors affecting outcome in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 614-21.
 63. Palleschi A, Mendogni P, Tosi D, Montoli M, Carrinola R, Mariolo AV, et al. Lung Transplantation From Donors After Previous Cardiac Surgery: Ideal Graft in Marginal Donor? *Transplant Proc* 2017; 49: 686-91.
 64. Das De S, Nenekidis I, Itrakij A, Mascaro J. Bilateral lung transplantation from a donor with previous aortic valve surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2016; 24: 375-7.
 65. Frost AE. Donor criteria and evaluation. *Clin Chest Med* 1997; 18: 231-7.
 66. Alvarez A, Moreno P, Espinosa D, Santos F, Illana J, Algar FJ, et al. Assessment of lungs for transplantation: a stepwise analysis of 476 donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 432-9.
 67. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal lung donors: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 421-8.
 68. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, Garrity ER. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 1199-204.
 69. Sundaresan S, Semenkovich J, Ochoa L, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, Patterson GA. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by the use of marginal donor lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1075-9.
 70. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, Macfarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 265-71.
 71. Shumway SJ, Hertz MI, Petty MG, Bolman RM. Liberalization of donor criteria in lung and heart-lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 92-5.
 72. Botha P, Trivedi D, Searl CP, Corris PA, Schueler SV, Dark JH. Differential pulmonary vein gases predict primary graft dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1998-2002.

73. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 327-36.
74. Parto S, Shafaghi S, Khoddami-Vishteh HR, Makki SM, Abbasidezfuli A, Daneshvar A, et al. Efficacy of recruitment maneuver for improving the brain dead marginal lungs to ideal. *Transplant Proc* 2013; 45: 3531-3.
75. Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P, Dupont J, Simard L, Houde I, et al. Pulmonary Recruitment Protocol For Organ Donors: a New Strategy to Improve the Rate of Lung Utilization. *Transplant Proc* 2009; 41: 3284-9.
76. Botha P, Rostron AJ, Fisher AJ, Dark JH. Current strategies in donor selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 143-51.
77. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-second official adult heart transplantation report—2015. Focus theme: early graft failure. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1244-54.
78. Pasque MK. Standardizing thoracic organ procurement for transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 13-7.
79. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1409-13.
80. Nemeh HW. Donor procurement. In: Vigneswaran WT, Garrity ER, editors. *Lung Transplantation*. 1st ed. UK: Informa Healthcare; 2010. p. 125-34.
81. Puri V, Patterson GA. Adult lung transplantation: technical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 152-64.

Akciğer Nakli Anestezisinde Güncel Yaklaşımlar

Sema Turan
Hülya Yiğit Özay

Giriş

Akciğer nakli, tüm tıbbi tedaviye rağmen oksijen bağımlı hale gelmiş son dönem akciğer hastalıklarının nihai tedavi seçeneğidir (1). İlk başarılı akciğer nakli dünyada 1983 yılında, ülkemizde ise 2009 yılında gerçekleştirilmiştir (2). The International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) verilerine göre akciğer nakil endikasyonları kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibrozis, kistik fibrozis ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon olarak sıralanmaktadır (3). Günümüzde dünyada bir milyonun üzerinde potansiyel akciğer nakil adayı vardır. Yakın zamana kadar nakil listesindeki adayların üçte bir kadarı organ bekleme sırasında kaybedilmekteyken, son yıllarda geliştirilen akciğer paylaşırma skoru (LAS) ile alıcıların nakil bekleme süreleri kısalmıştır. LAS skoru; alıcıdaki hastalığın şiddetine ve nakil için tıbbi aciliyete dayanmakta, nakil bekleyen hastaların ölme riski ile nakil sonrası hayatta kalma süresini dengelemeye çalışmaktadır. LAS'a göre listelenen hastaların hastalık şiddetinin artması nedeniyle gelecekte listelerde pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastaların oranının artacağı öngörülmektedir.

Akciğer nakli için halen sınırlayıcı en önemli faktör uygun donör organların bulunamayışıdır. Hem genişletilmiş kabul kriterleri hem de ex-vivo akciğer perfüzyon sistemlerinin kullanılmaya başlanması, geri kazanılan donör organlarının sayısında bir miktar artışa yol açmıştır (3,4).

Akciğer nakil adayları, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde perioperatif hekimlik gerektiren multidisipliner bakıma gereksinim duymaktadır. Bu

ekipte göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, kardiyoloji, yoğun bakım, kalp-damar cerrahisi, anestezi, enfeksiyon hastalıkları, nefroloji, beslenme uzmanları, psikologlar, hemşireler, fizyoterapistler ve sosyal hizmetler uzmanları bulunmaktadır (5). Özellikle anestezi için bu ameliyatın intraoperatif yönetimi, postoperatif mortalite ve morbiditeyi oldukça etkilemektedir.

Preoperatif Değerlendirme

Akciğer nakil adaylarında, tüm organ ve sistemleri içeren geniş bir değerlendirme yapılır. Arteriyel kan gazı (AKG), göğüs filmi, solunum fonksiyon testleri, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, ekokardiyografi (EKO), koroner anjiyografi, sağ kalp kateterizasyon, viral durum, tüberküloz, kanser bulguları incelenir (**Tablo 1**).

Solunum fonksiyon testleri ve oda havasında alınan arteriyel kan gazı değerleriyle hangi akciğerin tek akciğer ventilasyonunu ve intraoperatif ventilasyon stratejilerini daha iyi tolere edebileceği öngörülebilir. Ventilasyon/Perfüzyon sintigrafisi ile hangi akciğerin daha önce nakledileceğine karar verilir. Sağ kalp kateterizasyonu ve ekokardiyografiyle inotropik ajan, vazopressör ihtiyacı ve ECMO uygulaması değerlendirilebilir (5). Hastalar zor hava yolu, eşlik eden komorbiditeler, kullanılan ilaçlar ve aspirasyon riski açısından incelenmelidir.

İndüksiyon Öncesi Değerlendirme

Akciğer nakli adayları, nakil listesine alındıktan sonra uygun donör bulunmasındaki zorluklardan dolayı, birkaç ayla birkaç yıl gibi değişken bekleme süreleri geçirebilmektedir. Dolayısıyla hastalar nakil için geldiğinde hastalığın mevcut durumu değerlendirilmeli, egzersiz toleransında azalma, oksijen gereksinimi, ateş, pürülan balgam, sağ kalp yetmezliği bulguları yeniden incelenmelidir. Son oral alım zamanı sorgulanmalıdır.

Hasta ameliyathaneye alınmadan önce işlem için gerekli tüm ekipman ve ilaçlar hazır bulundurulmalıdır. Bu olgularda anksiyete semptomları görülebilir. Ancak hastaların düşük kardiyorespiratuar rezervleri solunum depresyonuna yol açabileceğinden anksiyolitik premedikasyon uygulamaları tercih edilmemektedir (7).

Genel anestezi indüksiyonundan önce torasik epidural katater (T4-5/T5-6) veya bilateral paravertebral kataterler yerleştirilmesi hem intraoperatif hem de postoperatif analjezi için uygulanabilmektedir (8). Ancak bu işlem plansız bir şekilde Ekstrakorporiyal Membran Oksijenatör (ECMO) ya da kardiyak pompa kullanma ihtiyacı olduğunda antikoagülasyon gerektiğinden, bizim kliniğimizde olduğu gibi pek çok merkez tarafından da tercih edilmemektedir.

Tablo 1: Akciğer nakli adayları için standart değerlendirme (6)	
Pulmoner değerlendirme	Pulmoner fonksiyon testi Arteriyel kan gazı (oda havasında) Göğüs radyografisi 6 dakikalık yürüme mesafesi testi Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi (V/Q) Diyafram floroskopisi
Kardiyak değerlendirme	Elektrokardiyogram Sağ kalp kateterizasyonu Yaş>40 BT/ Koroner anjiyografi Kardiyak MRG (akciğer sarkoidozlu hastalar için)
Gastrointestinal değerlendirme	Baryum yutma 24 saatlik pH probu testi Özefagus manometrisi Katı gastrik boşalma Karaciğer USG (yaş<55) Karaciğer BT taraması(yaş>55) Endoskopi Kolonoskopi
Laboratuvar testi	Rutin hematolojik, biyokimya ve koagülasyon parametreleri Sitomegalovirüs Herpes simpleks Virüsü Epstein Barr Virüsü Varisella Zoster Virüsü Hepatit B, C Tümör markerları Bağ dokusu markerları Quantiferon

Monitörizasyon

Ameliyathaneye alınan hastalarda, düşük solunum rezervleri nedeniyle, yatar pozisyonda ciddi şekilde dispne gelişebilmektedir. Hastaların yarı oturur pozisyonda olmaları daha rahatlatıcı olabilmektedir. Yüz maskesi ile oksijenizasyona devam edilir. İki adet 16G intravenöz kanül ile damar yolu açılır. İdame mayii olarak ringer laktat kullanılır. Beş kanallı EKG, pulse oksimetre ve radial arter kanülasyonu ile sürekli sistemik arter monitörizasyonu sağlanır. Çift lümenli tüpün yerleşimini doğrulamak ve intraoperatif her iki lümeni ayrı ayrı aspire edebilmek için fiberoptik bronkoskop

(FOB) hazır bulundurulmalıdır. İntraoperatif ve postoperatif dönemde hem sistemik hem pulmoner arter basınç monitörizasyonu gereklidir. Bunun için entübasyonu takiben sağ internal juguler vene biri 3 yollu diğeri Swan-Ganz kataterin geçebileceği iki adet santral venöz yol yerleştirilir. Anestezi derinliğini saptamak için Bispektoral İndeks (BIS), serebral doku oksijenizasyonu monitörizasyonu için Near Infrared Spektroskopi (NIRS) kullanılabilir (9,10). Yine arteriyel sistem yoluyla Stroke Volüm Varyans (SVV) ve sürekli kardiyak output ölçümü yapılabilir (11).

Transözefageal ekokardiyografi (EKO), akciğer nakli sırasında rutin izlemenin bir parçası haline gelmiştir. EKO global kalp fonksiyonlarını izlemenin yanı sıra, pulmoner arter ve pulmoner ven anastomozlarının ve kan akımının değerlendirilmesine, oluşabilecek intrakardiyak havanın eliminasyonuna ve pulmoner arter basınç hesaplamasına olanak tanımaktadır (12,13).

Akciğer naklinde Kardiyopulmoner Bypass (CPB) veya ECMO, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde mekanik solunum ve dolaşım desteği olarak kullanılmaktadır. İntraoperatif dönemde hemodinamik stabilite sağlanmasına rağmen CPB kullanımının Primer Greft Disfonksiyonu (PGD) ile ilişkilendirilmesi, ECMO'ya göre daha fazla heparinizasyon gerektirmesi ve daha fazla kanama nedeniyle kullanımı azalmıştır. Gittikçe artan sayıda kanıt, mekanik dolaşım desteğine ihtiyaç duyulduğunda veno-arteriyel ECMO'nun CPB'ye tercih edilebileceğini göstermektedir. Venö-venöz ECMO sadece pulmoner sistemi desteklemek amacıyla kullanılırken, veno-arteriyel ECMO kardiyak ve solunumsal destek sağlar. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda preoperatif ECMO ihtiyacı olabileceğinden ameliyathanede hazır bulundurulmalıdır (14).

Uzun cerrahi süre ve büyük insizyonlar nedeniyle hastanın ısı kaybı çok fazla olmaktadır. Bunun için özel tasarlanmış ısıtıcı battaniyeler ve havalı ısıtma cihazları ameliyathanede hazırlanmalıdır.

Anestezi İndüksiyonu

Akciğer naklinde anestezi indüksiyonu en kritik dönemlerden biridir. Cerrah, perfüzyonist, hemşire odada hazır olmalıdır. İndüksiyon sırasında veya işlem sırasında herhangi bir zamanda yaşanabilecek hemodinamik dengesizlik nedeniyle ECMO ya da CPB ihtiyacı olabileceği unutulmamalıdır (15). Hastaların çoğunda pulmoner arter basıncı yükselmiş, önceden sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve başlangıçta hiperkapni mevcuttur (5). İndüksiyon ajanları sistemik vasküler rezistansı (SVR) azaltmaları, negatif inotropik etkili olmaları sebebiyle, özellikle sınırlı kardiyorespiratuar rezervli hastalarda kardiyovasküler kollapsa neden olabileceklerinden, çok yavaş titre edilerek verilmeleri uygundur (16). Bu amaçla midazolam, fentanil, propofol, ketamin başarıyla uygulanmaktadır (17,18). Kliniğimizde bronkodilatör özelliğinden

dolayı en sık tercih edilen hipnotik ajan propofoldür. Kas gevşetici ajan olarak en sık rocuronyum kullanılmaktadır. Karaciğer, böbrek fonksiyon bozukluğu olan olgularda ise plazmada Hoffman eliminasyonu ile metabolize olan cisatrakuryum tercih edilebilmektedir. Hastanın kalp fonksiyonları normal sınırlarda olsa da norepinefrin, fenilefrin, dobutamin ve milrinon gibi inotropik ajanlar infüzyon için hazır bulundurulmalıdır (19). Şiddetli pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda nitrogliserin, prostoglandin I2, inhale NO kullanılabilir (20).

Hava Yolu Yönetimi

Bronşiektazi gibi bol sekresyonu olan hastalarda ilk entübasyon tek lümenli ve kolay aspirasyona izin veren geniş bir endotrakeal tüp ile yapılır. Bu sayede bronkoskop ile daha etkili aspirasyon yapılarak oksijenasyon ve ventilasyon arttırılır. Transplantasyon öncesi endotrakeal tüp çift lümenli tüp (DLT) ile değiştirilir. Bunun haricinde hemen her zaman takılması daha kolay olduğu için sol taraf çift lümenli tüp (Robertshaw) tercih edilir (21). Sağ taraf çift lümenli tüpler kullanıldığı zaman sağ üst lob obstrüksiyon riski yüksektir. Çünkü sağ üst lob orifisi sağ ana bronşun başlangıcına yakındır. Pozisyon bronkoskopi ile doğrulanmalıdır. DLT'ler akciğer izolasyonunu kolaylaştırır, farklı oksijen konsantrasyonları ve ventilasyon ayarları ile donör ve alıcı akciğerin aynı anda ventilasyonuna izin verir. Cerrahi işlem sırasında tek akciğer ventilasyonu uygulanacak tarafın sıklıkla değiştirilmesine ihtiyaç duyulacağından bronşial blokerlerin kullanımı pratik değildir (15).

Cerrahi Yaklaşım

Çift akciğer nakli yapılacak tüm hastalarda her iki göğüs altı ve sternum alt ucundan geçen clamshell insizyonu uygulanır. Tek akciğer nakli ise supin pozisyonda sternum koruyucu anterior torakotomi ile yapılır (22). Cerrahi yaklaşım hastanın daha önce geçirdiği torasik cerrahi operasyonlar ve primer hastalığına bağlı olarak değişmekle birlikte genel olarak yapışık akciğerlerin toraks duvarından serbestlenmesi, bronş, pulmoner arter ve pulmoner venlerin klempaja hazırlanması, kötü akciğerden başlanarak pnömonektomi yapılması, yeni akciğerlerin sırasıyla implantasyonu ve kanama kontrolünden sonra kapatılmasıyla tamamlanır.

Anestezi İdamesi

Hastanemizde sıklıkla remifentanyl titrasyonu, propofol infüzyonu ve aralıklı bolus yapılan rocuronyum ve midazolam enjeksiyonları ile dengeli anestezi sağlanır. Anes-

tezi idamesinde inhalasyon ajanları (sevofluran, izofluran, desfluran) kullanılabilmesine rağmen Tek Akciğer Ventilasyonun (TAV)'da ortama kaçak olması ve hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyonu önlemeleri nedeniyle pek tercih edilmezler (23).

TAV sırasında, artmış ölü boşluk, şantlaşma ve yeterince ventile edememe nedeniyle saturasyon düşüklüğü görülebilir. Akciğerlerin serbestleştirilmesi esnasında kabul edilebilir arteryel saturasyonu sağlamak amacıyla çoğu zaman %100 oksijen kullanılır. Büllöz akciğerlerde büller genişleyip parankimi baskılayabilir. Böylece V/Q uyumsuzluğunu artırır ve pnömotoraksa neden olabilir. Bu nedenle nitröz oksit kullanımı tercih edilmez (24).

Akciğerler çıkarılırken ve yeni akciğerler sırasıyla yerleştirilirken, özellikle pulmoner arter ve pulmoner venlerin anastomozu esnasında, cerrahi manüplasyonlar sonucu kalbe sürekli bası olmakta ve hemodinamide dalgalanmalar görülebilmektedir. Yeni akciğerlerin perfüze olana kadar soğuk tutulması ve toraks içinin buzlu sıvı ile doldurulması da aritmilere neden olabilmektedir. Hemodinamik stabilizeyi sağlamak için SVR'yi arttıran norepinefrin (0.05–2 Mg/kg/dk) sıklıkla tercih edilmektedir. Milrinon ve dobutamin de kullanılabilir (25,26).

Cerrahi sırasında bir şekilde ECMO'ya girildi ise opioidler ilk geçiş etkisine uğrarlar ve kan seviyeleri düşer. Yine hastanın kendi akciğerleri dışarı çıkarıldığında ve yeni nakil yapılan akciğerler reperfüze olduğunda ilk geçiş etkisi olur. Bu dönemlerde intraoperatif farkındalık olabileceğinden, benzodiazepin, narkotik ve propofol dozları yeniden arttırılmalıdır (27).

Mekanik Ventilasyon Yönetimi

TAV'da uygun arteryel saturasyonu (%92 <) sağlamak amacıyla titre edilmiş oksijen fraksiyonu (FiO₂), düşük tidal volüm (TV) <6 ml/kg, ılımlı PEEP, inspiratuar basınç <20 cmH₂O olacak şekilde basınç kontrollü ventilasyon (PCV) yaptırılır. PCV ile düşük inspiratuar tepe basınçları oksijenizasyonu iyileştirirken pulmoner şanti azaltır ve PaO₂/FiO₂ oranını artırır (28,29). Yine de altta yatan hastalık mekanik ventilasyondaki düzenlemeleri etkilemektedir (**Tablo 2**).

Amfizemli, V/Q uyumsuzluğu olan hastalarda TAV'da her solunum siklusu boyunca inspirasyon-ekspirasyon (İ:E) oranının arttırılması yeterli ekshalasyona izin vereceğinden V/Q uyumsuzluğunun giderilmesinde faydalı olmaktadır.

Allogreft implantasyonu sonrası, donör akciğerin reperfüzyon hasarını azaltmak için düşük TV, yüksek frekans ve 5–10 cmH₂O PEEP'e mümkün olan en düşük FiO₂ verilerek koruyucu akciğer ventilasyonu sağlanmalıdır. Akciğerlere aralıklı olarak alveolar basıncı 40 sn süreyle 30 cmH₂O üzerine çıkaracak şekilde rekuirment manevrası uygulamak yararlı olabilmektedir (30,31).

Tablo 2: Farklı altta yatan akciğer patolojileri için zorluklar ve intraoperatif yönetim stratejileri

Alıcı patolojisi	İntraoperatif komplikasyon	Yönetim stratejileri
Obstruktif (Kronik obstrütif akciğer hastalığı, Bronşiolitis obliterans)	Dinamik hiperinflasyon Gerilim pnömotoraks	Dinamik hiperinflasyonu en aza indirmek için basınç kontrol Ventilasyonu kullanın Otomatik PEEP'i en aza indirmek için maksimum ekshalasyon süresi (I:E= 1:3-1:4) Otomatik PEEP kontrolü: akış-hacim eğrisinde kesilmiş inspirasyon akışı Ekstrinsik olmayan PEEP veya düşük (3-4 cmH ₂ O)
Süpüratif (Kistik fibröz, bronşiektazi)	Kalın, bol salgı Şiddetli hiperkapni Önceki torasik prosedürler nedeniyle zor diseksiyon	BAL ve aspirasyon için ilk ETT ile entübasyon Daha yüksek hava yolu basınçları gerektirebilir Daha yüksek seviyede PEEP gerekebilir Sık aspirasyon
Restriktif (pulmoner fibröz, hipersensitivite pnömonisi)	Şiddetli pulmoner hipertansiyon TAV'na tolerans göstermeyebilir	Yüksek tepe inspiratuar basınç (40 cmH ₂ O) İnspirasyon süresini maksimuma çıkarın (I:E= 1:1-1:2) Daha yüksek internal PEEP (8-10 cmH ₂ O)
Primer pulmoner hipertansiyon	Sağ ventrikül yetmezliği nedeniyle ciddi hemodinamik instabilite	İndüksiyon öncesi merkezi venöz erişim İndüksiyonda inotropik/vazopressör/inhale pulmoner vazodilatörler Perioperatif intravenöz prostoglandinlere devam et ECMO için hazırlanın

Pulmoner Arter Klemplenmesi

Transplantasyona genellikle daha az perfüze olan taraftan başlanır. Pnömorektomi yapılacak tarafın pulmoner arterinin klemplenmesi intrapulmoner şanti önleyerek oksijenizasyonu arttırabilir. Ancak aynı zamanda tüm kalp debisi karşı pulmoner sisteme yansiyacaktır. Bu durum hafif pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda iyi tolere edilir, ancak mevcut sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyonu olan olgularda hemodinamik instabiliteye yol açabilir (22). Tedavide nitrogliserin, PGE₁, prostasiklin, iNO ve sıvı kısıtlaması uygulanabilir. Hastanın TAV'u tolere edip

etmeyeceğine karar vermek için öncesinde inotrop/vazopressör desteği hazırlanır, pulmoner arter basıncı monitörden takip edilirken, cerrah elle 5 dakika süreyle çıkarılacak olan akciğerin pulmoner arterini parmak ile klempe eder. PAB $>2/3$ SAB, hemodinamik instabilite (OAB <60 mmHg), hipoksi ve asidoz geliyorsa santral venö-arteriyel ECMO planlanmalıdır (22,26).

Reperfüzyon

Diğer önemli bir aşama olan akciğer reperfüzyonu, her bir akciğer için intravenöz 1000 mg metilprednizolon yapılmasını takiben kontrollü bir şekilde pulmoner arter klempinin açılmasıyla sağlanır. Kan akışı yavaşça (10–15 dakika) yeni akciğere verilir. Bu sırada akciğerler nazik bir şekilde havalandırılır. Koruyucu solüsyonun ve donör akciğerindeki iskemik metabolitlerin dolaşıma karışmasıyla hipotansiyon gelişebilir. Bu dönemde koroner arterlerde hava embolisi oluşabileceğinden myokard iskemisi için EKG takibi önemlidir (12,22).

Donör akciğere kan akışıyla Harvesting sonrası oluşan reaktif oksijen radikallerinin etkisi, lenfatik drenajın olmaması ve akciğerlerin denerve olması nedeniyle pulmoner hipertansiyon ve pulmoner ödemle karakterize iskemi reperfüzyon hasarı gelişebilir (32,33). Koruyucu ventilasyon stratejileri ve iNO, PGI2 analogları ile hasarın şiddeti azaltılmaya çalışılır (34,35).

Akciğer Nakli Sırasında Sıvı Yönetimi

Hastaya intraoperatif uygulanan sıvı tedavisi ve tercih edilen sıvılar postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. PGD'nin patofizyolojik mekanizmalarından biri alveoler lenfatik drenaj bozukluğuna bağlı olarak sıvı klirensinin azalmasıdır (36). Kolloid olarak albümin ve TDP kullanarak intravasküler onkotik basıncın korunması hedeflenmekte ve böylece interstisyel alana sıvı kaçışının engellenmesi amaçlanmaktadır. Hemoglobün ve hemotokrit değerleri takip edilerek gerekli durumlarda lökositten arındırılmış eritrosit süspansiyonu ve tam kan verilebilir. Kanamayı azaltmak için ototransfüzyon sağlayan "cell-saver" kullanılabilir. Kristaloit olarak ringer laktat tercih edilmektedir. Bir taraftan akciğerleri kuru tutmak için hafif negatif dengede kalmaya çalışırken, diğer yandan saatlik idrar çıkışı takibi ile böbrek fonksiyonları da korunmalıdır. TEE ile sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilebilir ve pulmoner kapiller basınç (PCWP) 10–15 mmHg olacak şekilde intravenöz sıvı/inotrop miktarları düzenlenebilir (25).

Silikozisli ve kistik fibrözisli olgularda adezyon olması, daha önce geçirilmiş torakotomiler nedeniyle yapışıklıklar olması veya ECMO varlığı nedeniyle heparin (ACT:180–200 sn) uygulanması kanama riskini arttırmaktadır.

Diğer Anestezik Durumlar

Cerrahi sonunda çift lümenli tüp, tek lümenli endotrakeal tüp ile değiştirilmeli, anostomoz hatlarını ve sekresyonları temizlemek için bronkoskopi yapılmalıdır. Tüp değişimi öncesi mide içeriği nazogastrik veya orogastrik sonda ile boşaltılmalıdır. Tüp değişimi, hava yolu işlem sonunda muhtemel ödemli olacağından, yumuşak uçlu bir değişim katateri kullanarak veya video laringoskop yardımıyla yapılmalıdır. Hasta yoğun bakıma propofol ve remifentanyl infüzyonu altında ve uygun monitörizasyonla çıkartılır.

KAYNAKLAR

1. Prabhu M, Valchanov K. Pre-anaesthetic evaluation of the patient with end-stage lung disease. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017; 31: 249-60.
2. Süreyyapaşa Akciğer Transplantasyonu Çalışma Grubu. Silikozis tanısıyla yapılan tek taraflı akciğer nakli: Türkiye'deki ilk başarılı akciğer nakli olgusu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*. 2011; 19: 455-62.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1-15.
4. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, Edwards LB, Cherikh WS, Uccellini K, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 2017; 17: 357-424.
5. Nicoara A, Anderson-Dam J. Anesthesia for Lung Transplantation. *Anesthesiology Clin* 2017; 35: 473-89.
6. Gray AL, Mulvihill MS, Hartwig MG. Lung Transplantation at Duke. *J Thorac Dis* 2016; 8: E185-96.
7. Miranda A, Zink R, McSweeney M. Anesthesia for lung transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 9: 205-12.
8. Feltracco P, Barbieri S, Milevoj M, Serra E, Michieletto E, Carollo C, et al. Thoracic epidural analgesia in lung transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1265-9.
9. Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1: CD010947.
10. Thudium M, Heinze I, Ellerkmann RK, Hilbert T. Cerebral Function and Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Plea for a Multimodal Monitoring Approach. *Heart Surg Forum* 2018; 21: E028-E035.
11. Suehiro K, Tanaka K, Matsuura T, Funao T, Yamada T, Mori T, et al. The Vigileo Flo-Trac™ system: arterial waveform analysis for measuring cardiac output and predicting fluid responsiveness: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 1361-74.
12. Baez B, Castillo M. Anesthetic considerations for lung transplantation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 12: 122-7.
13. Michel-Cherqui M, Brusset A, Liu N, Raffin L, Schlumberger S, Ceddaha A, et al. Intraoperative transesophageal echocardiographic assessment of vascular anastomoses in lung transplanta-

- tion. A report on 18 cases. *Chest* 1997; 111: 1229-35.
14. Machuca TN, Collaud S, Mercier O, Cheung M, Cunningham V, Kim SJ, et al. Outcomes of intraoperative extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass for lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 1152-7.
 15. Bessie K, Ludmil M. Intraoperative anesthetic management of lung transplantation patients. *Best Practice-Research Clinical Anaesthesiology* 2017; 31: 261-72.
 16. Fischer LG, Van Aken H, Burkle H. Management of pulmonary hypertension: physiological and pharmacological considerations for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2003; 96: 1603-16.
 17. Rich GF, Roos CM, Anderson SM, Daugherty MO, Uncles DR. Direct effects of intravenous anesthetics on pulmonary vascular resistance in the isolated rat lung. *Anesth Analg* 1994; 78: 961-6.
 18. Myles PS, Weeks AM, Buckland MR, Silvers A, Bujur M, Langley M. Anesthesia for bilateral sequential lung transplantation: experience of 64 cases. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 177-83.
 19. Gold J, Cullinane S, Chen J, Seo S, Oz MC, Oliver JA, et al. Vasopressin in the treatment of milrinone-induced hypotension in severe heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 506-8.A11.
 20. Lahm T, McCaslin CA, Wozniak TC, Ghumman W, Fadl YY, Obeidat OS, et al. Medical and surgical treatment of acute right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1435-46.
 21. Russel WJ. A logical approach to the selection and insertion of double-lumen tubes. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 37-40.
 22. Hayanga JW, D'Cunga J. The surgical technique of bilateral sequential lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1063-9.
 23. Pruszkowski O, Dalibon N, Moutafis M, Jugan E, Law-Koune JD, Laloë PA, et al. Effects of propofol vs sevoflurane on arterial oxygenation during one-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2007; 98: 539-44.
 24. Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J. Pulmonary vascular responses to nitrous oxide in patients with normal and high pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 1982; 57: 9-13.
 25. Rosenberg AL, Rao M, Benedict PE. Anesthetic implications for lung transplantation. *Anesthesiol Clin North America* 2004; 22: 768-88.
 26. Chetham PM. Anesthesia for heart or single or double lung transplantation in the adult patient. *J Card Surg* 2000; 15: 167-74.
 27. Cason M, Naik A, Grimm JC, Hanna D, Faraone L, Brookman JC, et al. The efficacy and safety of epidural-based analgesia in a case series of patients undergoing lung transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29: 126-32.
 28. Verbeek GL, Myles PS. Intraoperative protective ventilation strategies in lung transplantation. *Transplant Rev(Orlando)* 2013; 27: 30-5.
 29. Lugancelo U, Del SL, Boffini M, Marco RV. Protective ventilation for lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 170-4.
 30. Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesth Analg* 2015; 121: 302-18.
 31. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2620-7.
 32. Gelzinis T, Firestone L. Anesthesia for lung transplantation. In: Thys DM, Hillel Z, Schwartz AJ, editors. *Cardiothoracic Anesthesiology*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 817-23.
 33. den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfu-

- sion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010; 299: H1283-99.*
34. *Thabut G, Brugière O, Lesèche G, Stern JB, Fradj K, Hervé P, et al. Preventive effect of inhaled nitric oxide and pentoxifilline on ischemia/ reperfusion injury after lung transplantation. Transplantation 2001; 71: 1295-300.*
 35. *Oba Y, Salzman GA. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury. N Engl J Med 2000; 343: 813-4.*
 36. *Sugita M, Ferraro P, Dagenais A, Clermont ME, Barbry P, Michel RP, et al. Alveolar liquid clearance and sodium channel expression are decreased in transplanted canine lungs. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1440-50.*

Akciğer Naklinde Cerrahi Teknikler

Mahmut Subaşı
Erdal Yekeler

Giriş

Akciğer nakli, malign olmayan son dönem akciğer parankim hastalığında ve bazı pulmoner vasküler hastalıkların tedavisinde en etkili tedavi yöntemidir (1). İlk başarılı tek taraflı akciğer nakli 1983'de yapıldıktan sonra, Toronto ekibi 1988'de ilk başarılı çift taraflı akciğer naklini tanımlamıştır. Akciğerler medyan sternotomi insizyonu ile en-blok olarak implante edilmiş ve biri trakeal, biri ana pulmoner arter ve diğeri sol atriyumdan oluşan üç anastomoz şeklinde uygulanmıştır. Fakat bu cerrahi teknikte havayolu (trakea) anastomozunun iyileşmesinin iyi olmadığı teknik olarak ispatlanmıştır. Bu yüzden bu teknik zamanla terk edilmiş ve yerini tek veya çift taraflı akciğer nakli almıştır. O zamandan beri ideal cerrahi yöntem sürekli gelişim kaydetmiştir (2,3). *Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)* verilerine göre günümüzde dünyada yıllık 4500'den fazla akciğer nakli yapılmaktadır ve çift taraflı akciğer nakli oranları sürekli artış göstermektedir. Tek taraflı akciğer nakliyle karşılaştırıldığı zaman çift taraflı akciğer naklinde sağ kalım oranları daha yüksektir. Günümüzde tüm akciğer nakli prosedürlerinin yaklaşık %80'i çift taraflı akciğer nakli şeklindedir (4). Merkezimizde ise bu oran %86'dır.

Günümüzde akciğer naklinde uygulanan başlıca cerrahi prosedürler aşağıda sıralanmıştır;

1. Ardışık çift taraflı akciğer nakli
2. Tek taraflı akciğer nakli
3. Canlı donörden lobar akciğer nakli
4. Kalp-akciğer nakli

Ardışık Çift Taraflı Akciğer Nakli

Günümüzde akciğer nakli prosedürlerinin çoğunluğunu ardışık çift akciğer nakli oluşturmaktadır. Tek taraflı akciğer nakliyle karşılaştırıldığında uzun dönem sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Operatif ve yoğun bakım tekniklerindeki ilerlemelerle birlikte 1 ve 5 yıllık sağ kalım sonuçları da giderek iyileşmektedir (5,6). Bronşektazi ve kistik fibrozis gibi septik hastalıklarda, idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon (IPAH) ve sekonder pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği pulmoner parankimal hastalıkta mutlak tercih edilmesi gereken bir prosedürdür (7).

Anestezi ve Operasyon Odası Hazırlığı

Akciğer izolasyon stratejileri, fiberoptik bronkoskopi ve transözefageal ekokardiyografi (TEE) kullanımında tecrübeli anestezi ekibi bu prosedürün başarılı yürütülmesinde hayati rol oynar. Operasyon sürecinde sistemik heparinizasyon ve kardiyopulmoner by-pass ihtiyacı göz önünde bulundurulduğunda analjezik amaçlı epidural kateter konusunda dikkatli olunmalı ve gerekirse bu karar postoperatif süreçte alınmalıdır (3).

Hem idrar çıkışını takip etmek hem de santral vücut ısısını değerlendirmek için ısı problu idrar sondası takılır. Hastayı normotermide tutmak için ısıtıcı battaniyeler yerleştirilir. Santral venöz katetere ilaveten pulmoner arter basıncı, kardiyak indeks ve SVO₂ monitorizasyonu için pulmoner arteriyel kateter yerleştirilir. TEE probu kullanılarak başlangıç kardiyak fonksiyonlar, sağ ventrikül fonksiyonları, intrakardiyak şantlar, arteriyel/venöz anastomozlar ve intrakardiyak hava olup olmadığını değerlendirmek için çok faydalı olacaktır (3).

Anestezi indüksiyonundan sonra hasta entübe edilir. Entübasyon tüpü seçimi preoperatif bronkoskopi ihtiyacına göre belirlenir. Kistik fibrozis, aktif pulmoner enfeksiyon ve diğer septik akciğer hastalıklar için fiberoptik bronkoskopiyle sekresyon temizliği için büyük çaplı tek lümenli entübasyon tüpü tercih edilmelidir. Daha sonra bu tüp çift lümenli entübasyon tüpüyle değiştirilir. Amfizem veya pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda bu basamak atlanarak sol çift lümenli entübasyon tüpüyle başlangıç entübasyonu yapılabilir (8).

Anestezist postoperatif solunum yetmezliğini önlemek için sıvı kısıtlamasına gitmelidir ve aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınmalıdır. Gerekirse vazoaaktif ve inotrop ajanlar kullanılmalıdır. Pulmoner hipertansiyon ve dirençli hipoksemi durumunda nitrik oksit ve epoprostenol hazır bulundurulmalıdır (9,10). Yine operasyon odasında defibrilatör hazır bulundurulmalıdır.

İnsizyon

Çift taraflı akciğer nakli için üç farklı insizyon kullanılır. Birinci yöntem bilateral anterolateral torakotomi insizyonudur. Bu teknikte ön aksiller hatla sternum kenarına kadar uzanan cilt insizyonu yapılır. İnternal mammarian arterler bu insizyonla korunabilir. Genellikle 4. veya 5. interkostal aralıktan torasik kaviteye ulaşılır. Sternal iyileşme riski oluşturmadan yeterli ve güvenli ekspojur sağlar. Operatif travmanın minimize edilmesi, daha iyi postoperatif fonksiyonel iyileşme ve karşı taraf plevral kavitenin kontaminasyonun olmaması diğer avantajlarıdır (11).

İkinci insizyon şekli ise bilateral anterolateral torakotomilerin transvers sternotomiyle birleştirildiği clamshell insizyonudur (**Şekil 1**). Santral ECMO (ekstra-korporyal membran oksijenasyonu) ihtiyacı doğan vakalarda kanülasyona izin veren mükemmel ekspojur sağlar. Kardiyomegalisi veya küçük toraks kavitesi olan vakalarda hil ler yapıların daha iyi değerlendirilmesi diğer avantajlarıdır. Bu teknikte fonksiyonel iyileşme süresi daha uzundur ve daha ağırlı bir insizyondur. Dehisens ve enfeksiyon gibi sternal komplikasyonlar daha fazla görülür (8,9,12–14).

Üçüncü insizyon şekli ise median sternotomi ve çift taraflı posterolateral torakotominin kombinasyonudur. İntraperikardiyal yapıların çok daha iyi değerlendirilmesine olanak sağlar. Meme boyutu büyük olan kadın hastalarda faydalı olabilir. Zaman kaybı ve yetersiz görüş alanı nedeniyle nadiren kullanılır (7,15).

Kalp-Akciğer Pompası ve ECMO

Kalp-akciğer pompası özellikle çift lümenli entübasyon tüpünün yerleştirilemediği çocuk hastalarda ve eş zamanlı müdahale gerektiren kardiyak patolojisi olan hastalarda endikedir (9,10). Bu olgular dışında ihtiyaç halinde genellikle ECMO kullanımıyla operasyon gerçekleştirilir. ECMO için ilk değerlendirme operasyon başlama-



Şekil 1: Clamshell insizyonu.

dan hemen önce yapılır. İkinci değerlendirme ise alıcı pnömonektomisinden önce pulmoner arter klemplenerek yapılmalıdır.

Başlıca ECMO endikasyonları aşağıdaki gibidir:

- Pulmoner hipertansiyon
- Hemodinamik insitabilite
- Operasyonun herhangi döneminde gelişen dirençli hipoksi ve hiperkapni
- Sağ kalp fonksiyonlarının kötü olması (hipokinezi, dilatasyon, paradoksal septum)
- Sol hiler ekspoşürün kötü olması (nadir endikasyon)

Pulmoner basıncın çok yüksek olduğu vakalarda anestezi indüksiyonu sırasında arrest gelişebileceği için bazı merkezler lokal anesteziyle periferik (femoral) ECMO uygulamasından sonra indüksiyona başlamaktadır. ECMO uygulaması heparinizasyon gerektirdiği için kliniğimizde intratorasik yapışıklıklar giderilip, hiler diseksiyon tamamlanmasıyla kapsamlı kanama kontrolü yapıldıktan sonra ECMO kararı verilmektedir.

Pnömonektomi Sırasını Belirleme

İlk implante edilecek akciğer kararı kantitatif ventilasyon perfüzyon sintigrafisine bakılarak verilir (16). Ventilasyon ve perfüzyona daha az katkıda bulunan akciğere ilk önce pnömonektomi yapılır. Bu yaklaşım sayesinde ilk implantasyon esnasında daha fonksiyonel nativ akciğerle tek akciğer ventilasyonu daha başarılı şekilde yapılabilir. Bu sayede ECMO kullanımından kaçınılabilir.

Alıcı Pnömonektomisi

Pnömonektomiye başlamadan önce arka masa hazırlığının tamamlanması gerekir. Her iki tarafta tüm yapışıklıklar giderilmiş, kanama kontrolünün ve hiler diseksiyonların da tamamlanmış olması gerekir. Pnömonektomiye kötü fonksiyon gösteren akciğerden başlanmalıdır. Pulmoner fibrozis gibi plevral kavitenin küçük olduğu hastalarda ekspoşürü artırmak için diaframa askı sutürü konularak traksiyon yapılabilir. İlk başta önemsiz görünen kanamalar sistemik heparinizasyon sonrası ciddi problem oluşturacağı için dikkatli kanama kontrolü yapılmalıdır (10). Inferior pulmoner ligaman kesilir. Hiler yapıların diseksiyonu esnasında frenik ve vagus sinirlerinin korunmasına azami dikkat edilir.

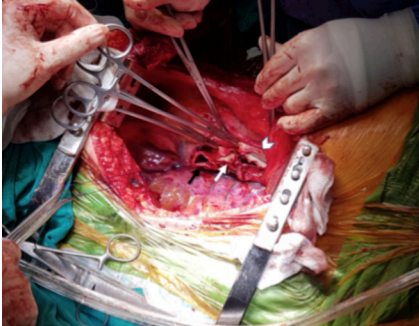
Pulmoner arter ve venler sonraki anastomozlar için mümkün olduğu kadar uzun bırakacak şekilde ilk ayırım dalının ötesinden diseke edilir. Sağ tarafta pulmoner arter anterior dalını verdikten 1 cm ötesinden, sol tarafta ise ikinci üst lob dalının ötesinden vasküler stapler yardımıyla kesilir (9). Pulmoner venler de benzer şekilde stapler

yardımıyla kesilir. Peribronşial dokular herhangi bir bronşial arterden kanama olmasına azami özen gösterilerek diseke edilir. Ana bronş üst lob dalını verdiği yerin hemen proksimalinden kesilir ve pnömonektomi tamamlanır. Bronşial arter dalları kliplenir. Akciğer uzaklaştırıldıktan sonra tekrar dikkatli bir kanama kontrolü yapılır. Pulmoner venlerin perikarda girdiği noktadan perikart çepeçevre serbestleştirilir ve atrial manşet ortaya çıkarılır. Yine pulmoner arter çepeçevre diseke edilerek serbestleştirilir (7). Bu aşamadan sonra donör akciğerin hazırlığına geçilir.

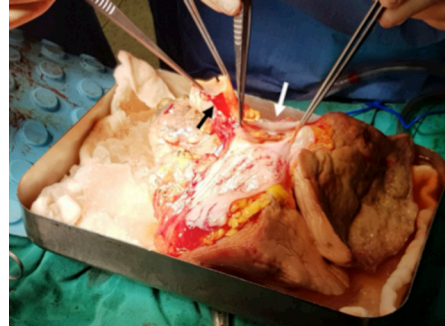
İmplantasyon

Alicıda implantasyon hazırlığı aşamasında pulmoner venlerin sol atriuma giriş noktasına bir satinsky klemp konulur. Venöz stapler hattı rezeke edilir. Her iki pulmoner ven arasındaki köprü kesilerek tek bir venoatrial orifis oluşturulur. Daha sonra ana pulmoner artere vasküler klemp konularak stapler hattı kesilir (**Şekil 2**).

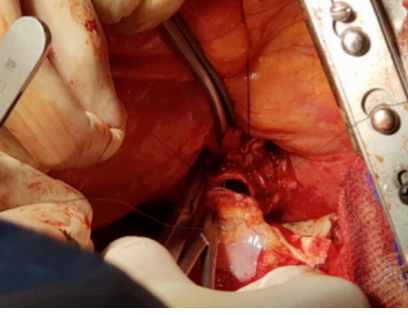
Arka masada donör akciğer hazırlığına başlanır. Bronş kesilir ve kültür alınır. İmplantasyon sonrası donör bronşunun beslenmesi retrograd kollateral dolaşım ile difüzyon yoluyla olduğu için peribronşial dokuların aşırı diseksiyonundan kaçınılmalıdır. Yine iskemik bronş boyunu en aza indirmek için ana bronş üst lob bronşunun hemen 1-2 kıkırdak üstünden kesilmelidir. Daha sonra atrial manşet hazırlanmasına geçilir. Etraf yağ dokusu ve perikart rezeke edilerek atrial manşet oluşturulur. Son olarak pulmoner arter hazırlanır ve implantasyona hazır hale getirilir (**Şekil 3**). Donör akciğerinin büyük olduğu durumda hacim küçültme (down-sizing) yapılacak ise bu aşamada sağda orta lobektomi, solda lingulektomi kesici kapatıcı stapler yardımıyla yapılmalıdır (17).



Şekil 2: Pnömonektomi sonrası hilus hazırlığı (Siyah ok bronş güdüğünü, beyaz ok pulmoner arteri ve ok başı atrial manşeti göstermektedir.).



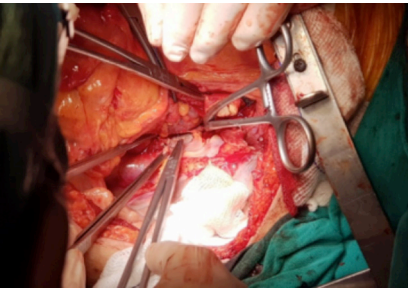
Şekil 3: Arka masa donör akciğerinin hazırlanması (Siyah ok pulmoner arteri beyaz ok atrial manşeti göstermektedir.).



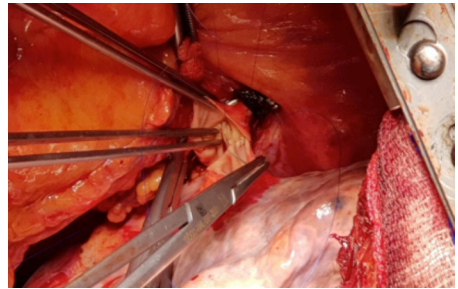
Şekil 4: Bronş anastomozu.

Donör akciğeri buzlu kompres üzerinde toraks boşluğuna yerleştirilir. İlk olarak bronşial anastomoz başlanır. Anastomoz için 3/0 veya 4/0 monofilament emilebilen suture kullanılır (**Şekil 4**). Bronş anastomozunda üç farklı yöntem kullanılabilir. Birincisi; anastomozun dairesel olarak devamlı suture tekniğiyle yapılmasıdır. İkincisi; posterior alanda membranöz yüzün devamlı suture tekniğiyle kartilaj parçasının ise aralıklı suture tekniğiyle yapılmasıdır. Üçüncü teknik ise teleskopik anastomozdur. Donör ve alıcı arasında büyük çap farkı olduğu durumda tercih edilir. Bu teknikle anastomoz komplikasyon riski daha fazladır (18–21). Anastomoz tamamlandıktan sonra akciğer şişilerek hava kaçağı kontrolü yapılır.

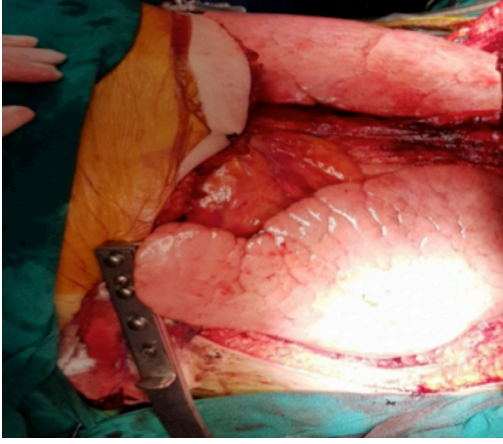
Bronş anastomozundan sonra atrium manşet anastomozuna geçilir. Bu amaçla 5/0 monofilament emilmeyen suture tercih edilir. Posterior yüzden başlanarak devamlı suture tekniğiyle anastomoz tamamlanır ancak düğüm bağlanamaz (**Şekil 5**). Son olarak pulmoner arter anastomozuna geçilir. Yine 5/0 monofilament emilmeyen suture ile devamlı suture tekniğiyle anastomoz tamamlanır (**Şekil 6**). Atrium anastomozunda olduğu gibi son suture bağlanmaz. Merkezimizde pulmoner arter anastomozu sırasında 10–15 mg/kg metilprednizolon yapmaktayız. Pulmoner arterdeki klemp kısmen açılarak düğümü bağlanmamış atrium anastomozundan kan akışı sağlanır.



Şekil 5: Atrial manşet anastomozu.



Şekil 6: Pulmoner arter anastomozu.



Şekil 7: Her iki akciğer implantasyonunun tamamlanmış hali.

Aynı işlem tersten yapılarak pulmoner arterden kan akışı sağlanır ve pulmoner yataktaki hava ve pıhtı tahliye edilir. Vasküler anastomozlardaki sutürler bağlanarak klempiler kaldırılır ve ilk implantasyon tamamlanmış olur (7).

İlk implantasyonun tamamlanmasını takiben karşı tarafa geçilir. Karşı taraf pulmoner arter klempenir ve implante edilen akciğerin gaz değişimi için yeterli olup olmadığı kontrol edilir. Kan gazı değerlendirmesinde implante edilen akciğer fonksiyonunun yetersiz olduğu görülürse ECMO kullanılmalıdır. İlk implantasyondaki sıralamayla ve aynı teknikle buradaki anastomozlar da tamamlanır (**Şekil 7**).

İnsizyon Kapatılması

İmplantasyonlar tamamlandıktan sonra her iki plevral kaviteye ikiye bölünmüş göğüs tüpü yerleştirilir. Her iki torakotomi hattı normal göğüs cerrahisi prensiplerine uygun olarak kapatılır. Sternum kesilmişse çelik sutürlerle sternum kapatılır. Volüm azaltıcı manevralara rağmen reperfüzyon ödemeine bağlı kardiyak tamponat bulguları varsa ödem çözülünceye kadar toraks kapatılması ertelenebilir. Yoğun bakıma transfer öncesinde anesteziist çift lümenli entübasyon tüpünü konvansiyonel tek lümenli tüple değiştirir (2).

Tek Taraflı Akciğer Nakli

Tek taraflı akciğer nakli başlıca nonsüpüratif son dönem akciğer parankim hastalıklarında düşünülmelidir. İdiyopatik veya sekonder pulmoner hipertansiyonun olmaması gerekir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), amfizematöz hastalık ve idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) başlıca endikasyonlardır.

Tek taraflı akciğer naklinin birkaç avantajı vardır. Azalmış bekleme süresi, daha kısa operasyon süresi ve daha hızlı iyileşme süresi bunlar arasında sayılabilir. Karşı taraf donör akciğerinin bir başka alıcıya kullanımı bekleme listesindeki mortalite oranını azaltabilir. Tek taraflı akciğer nakli sekonder hipertansiyonun olmadığı İPF gibi seçilmiş hastalarda sağ kalım avantajı sağlar (22,23). Yine son çalışmalar göstermiştir ki çift taraflı akciğer nakli 60 yaş ve üzeri KOAH hastalarında tek taraflı akciğer nakliyle kıyaslandığında çok az fayda sunmaktadır (24,25). Extended donör kriter seçeneği de bir başka endikasyondur. Karşı taraf akciğerin uygun olmadığı donörden alınan akciğer tek taraflı akciğer nakli için kullanılabilir. Böylece donör havuzu genişletilmiş olur.

ISHLT'nin 2018 yılında yayınladığı raporunda, 1990–2016 yılları arasında yapılan tek akciğer nakli olgularında ortalama survey 4.7 yıl iken çift akciğer nakillerinde bu süre 7.6 yıldır (4). Bu nedenle tek taraflı akciğer nakli günümüzde yıllık akciğer nakli aktivitelerinin sadece %20'sini oluşturur. Pulmoner hipertansiyonun eşlik etmediği ileri yaşta ve komorbiditesi olan KOAH ve İPF gibi hastalıklarda tek taraflı akciğer nakli düşünülmelidir.

Tek akciğer naklinde ventilasyon perfüzyon grafisinde daha az fonksiyon gösteren taraf seçilmelidir. Eğer her iki taraf eşitse sağ taraf seçilir (7). Operasyon postero-lateral, anterior submammarian veya lateral insizyonlarla yapılabilir. Toraks boşluğunun normal veya büyük olduğu KOAH olgularında kas koruyucu submammarian insizyon sık kullanılırken İPF gibi toraks boşluğunun küçük olduğu durumlarda anterolateral torakotomi insizyonu sık kullanılır. Tek taraflı akciğer naklindeki pnömo-nektomi ve implantasyon prosedürleri çift akciğer naklindeki prensiplerle aynıdır.

Canlı Donörden Lobar Akciğer Nakli

Canlı donörden lobar akciğer nakli (LDLLT) yaşam beklentisi sınırlı ve fonksiyonel durumu bozulmuş hastalar için alternatif bir yöntem olarak Starnes ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (26,27). Sağlıklı iki donörden alınan sağ ve sol alt lobların tek bir alıcıya nakledilmesidir. Sadece iki lob tansplante edildiği için en uygun adaylar çocuklar ve küçük boyutlu erişkinlerdir. Dolayısıyla en sık uygulandığı hastalık grubu kistik fibrozistir. Fakat LDLLT makul boyut uyumunun olduğu restriktif, obstrüktif, enfeksiyöz ve hipertansif akciğer hastalıklarında hem çocuk ve hem erişkinlerde uygulanabilir (28–30).

LDLLT ilk önce Amerika'da başlamasına rağmen 2005'de organ tahsisindeki değişiklikten sonra buradaki uygulaması giderek azalmıştır. Son birkaç yıl boyunca LDLLT raporlarının neredeyse tamamı kadaverik akciğer için ortalama bekleme sü-

resinin 2 yıldan fazla olduğu Japonya'dan bildirilmektedir (31). İngiltere, Brezilya ve Çin'den de az sayıda vaka bildirilmektedir. LDLLT sonuçları konvansiyonel kadaverik akciğer nakli sonuçlarına eşit hatta daha iyidir.

Progresif hastalığa sahip ve 65 yaşın altındaki hastalar LDLLT için aday olabilirler. Tüm alıcıların kadaverik akciğer nakli kriterlerini karşılaması gerekir. Donör lobektomisinin muhtemel ciddi komplikasyonlarından dolayı LDLLT uzun kadaverik bekleme listesinde hayatta kalma ihtimalinin düşük olduğu kritik hastalar için endikedir. Dolayısıyla bu hastalar sürekli oksijen bağımlısı ya da ventilatördeki hastalardır.

Cerrahi Teknik

LDLLT için üç cerrahi ekip ve bir arka masa ekibi gereklidir ve greftin iskemi süresini en aza indirmek için ekipler arasında yakın iletişime ihtiyaç vardır. Daha büyük donörden sağ alt lob, küçük donörden sol alt lob alınır. Donör entübe edildikten sonra fiberoptik bronkoskopi yapılarak lobektomiye uygun olup olmadığı değerlendirilir. Posterolateral torakotomiyle 5. interkostal aralıktan girilir. Fissürler stapler kullanılarak ayrılır. Inferior pulmoner veni kuşatan perikart çevresel olarak açılır. Sistolik kan basıncını düşürmek için prostoglandin E1 intravenöz verilir. Yine intravenöz olarak 5000 Ü heparin ve 500 mg metilprednizolon yapılır. Vasküler klempler uygun pozisyonda yerleştirildikten sonra sırasıyla ven, arter ve bronş kesilir. Vasküler güdükler 5/0 prolenle, bronş güdüğü 4/0 prolenle suture edilir. Çıkarılan lob arka masada akciğer koruma solüsyonuyla antegrad ve retrograd yıkanır. Loblar oda ısısında nazikçe ventile edilir (32).

Alıcıya clamshell insizyonu yapılarak bilateral olarak 4. interkostal aralıktan toraksa girilir. Kan kaybını azaltmak için heparinizasyondan önce plevral ve hiler diseksiyonlar tamamlanır. Hasta heparinizasyondan sonra aort ve sağ atrium kanülasyonu ile standart kalp-akciğer pompasına bağlanır. Bilateral pnöminektomiden sonra hilus implantasyon için hazırlanır. Önce sağ alt lob implante edilir. Sırasıyla bronş, pulmoner ven ve arter anastomozu yapılır. Çift akciğer naklinde anlatıldığı prensiplere uygun olarak bronş anastomozunda 4/0, vasküler anastomozda 6/0 suture kullanılır. Bilateral implantasyon tamamlanmadan önce 500 veya 1000 mg metilprednizolon intravenöz yapılır. Nitrik oksit inhalasyonu başlatılır. Her iki akciğer perfüze ve ventile edildikten sonra kademeli olarak kalp akciğer pompasından çıkılır (32).

Kalp-akciğer pompasına alternatif olarak femoral arter ve ven kullanılarak ECMO da tercih edilebilir. ECMO'da daha az heparin kullanıldığı için kanama miktarı da daha az olacaktır. ECMO özellikle geniş yapışıklık beklenen olgularda tercih edilmelidir (33).

Sonuçlar

Kadaverik akciğer nakliyle kıyaslandığında LDLLT'de iskemi süresi belirgin şekilde daha kısadır. Yine primer greft yetmezliği daha az sıklıkta görülür. Kadaverik akciğer naklinde bronşial komplikasyon oranı %5 oranında görülürken, LDLLT'de bu oran daha düşüktür. Alıcı yüksek doz steroid kullanmıyorsa mükemmel bronşial iyileşme görülmüştür (34). Bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) kadaverik akciğer naklindeki en önemli sorunlardan birisidir. Yine LDLLT'de BOS oranı özellikle de pediatrik hastalarda daha düşüktür. Bu durum BOS oranını azaltan daha kısa iskemi süresiyle açıklanabilir. İlginç şekilde BOS'un çoğunlukla tek taraflı geliştiği ve FEV1'deki azalmanın 9 ay içinde durduğu gözlenmiştir. Böylece tek taraflı BOS geliştiğinde etkilenmeyen diğer akciğerin rezerv olarak uzun dönemde faydalı olacağı açıktır (35).

Kalp-Akciğer Nakli

Yaklaşık 25 yıldan fazla süren hayvan deneylerinden sonra ilk başarılı kombine kalp akciğer nakli 1981 yılında Stanford Üniversitesi'nde yapıldı (36). Üç alıcının da nakil endikasyonu pulmoner vasküler hastalık idi. Üç hastanın ikisi 5 yıldan daha uzun yaşadı. Başlangıçta kalp-akciğer nakillerinin çoğunluğunu günümüzde primer olarak akciğer nakliyle tedavi edilen pulmoner vasküler hastalık ve kistik fibrozis oluşturuyordu. ISHLT kayıtlarına bakıldığında 1990'dan sonra çok az kalp-akciğer nakli yapılmıştır. Günümüzde bu sayı tüm dünyada 100'den daha az sayıdadır (37).

Başlıca endikasyonları;

1. Hem kalp hem de akciğeri etkileyen hastalıklar (sarkoidoz, pulmoner hipertansiyon)
2. Son dönem akciğer hastalığıyla (KOAİ gibi) son dönem kalp hastalığı birlikteliği (iskemik kalp hastalığı gibi)
3. Eisenmenger sendromu gelişmiş konjenital kalp hastalıkları

Preoperatif Değerlendirme

Nakil cerrahlarıyla birlikte kardiyolog ve göğüs hastalıkları değerlendirmesi gerekir. Sağ ve sol kalp kateterizasyonu, ekokardiyografi, toraks bilgisayarlı tomografisi, 6 dakika yürüme testi, akciğer fonksiyon testleri ve ventilasyon perfüzyon sintigrafisi rutin yapılmalıdır. Şant, duktus ligasyonu ve multipl kapak replasmanı gibi önceden toraks cerrahisi geçirmiş hastalar dikkatli değerlendirilmelidir. Yaygın kanama yapabilecek kollateral yapılar ve anastomozları riske edecek ekstrakardiyak malformasyonlara karşı uyanık olunmalıdır. Yine ekstraparastik organ fonksiyonları ve psikososyal değerlendirme nakil başarısını etkileyen diğer faktörlerdir (38).

Kardiyo-Pnömonektomi

Alıcı standart açık kalp cerrahisinde olduğu gibi supin pozisyonunda entübe edilir. Toraks orta hat sternotomi insizyonu ile açılır. Perikart ve her iki plevra açılır. Pulmoner arter aortadan tamamen serbestleştirilir. Pulmoner venler perikart çıkışında serbestleştirilir ve bu seviyede perikart kesilir. Frenik sinir yaralanmaması için özel çaba harcanır. Heparinizasyondan sonra aorta ve her iki vena kavaya ayrı kanüller yerleştirilerek kalp-akciğer pompasına girilir. Süperior ve inferior vena kavaya teyp konulur. Aorta kros klemp konarak kalp çıkarılır. Pulmoner arter başlangıç noktasından kesilir. Sağ ve sol ana bronş karina düzeyinde izlenir. Bronşial arter dalları kliplenir. Trakea karina düzeyinde kesilir ve akciğer çıkarılmış olur. Posterior mediastende dikkatli bir kanama kontrolü yapılır (38).

İmplantasyon

Donör kalp-akciğer bloğu buz kabından daha sonra da torbasından çıkarılarak implantasyon cerrahisi tarafından son defa kontrol edilir. Trakea karinanın 2-3 kıkırdak halka üstünden kesilerek akciğerlerin havası boşaltılır. Kalp akciğer bloğu operasyon alanına alınır. Her iki tarafta perikardiyal köprü ve frenik sinirler kaldırılarak akciğerler bu alandan her iki toraks boşluğuna kaydırılır. Bu aşamada akciğerlerin dönmesine dikkat edilmelidir.

Önce trakea 3/0 polidiakson (PDS) sutürle anastomoz edilir. Membranöz kısımda devamlı, kartilaj kısımda aralıklı sutür tekniği kullanılır. Mediastinal yağ dokusuyla anastomoz desteklenir. Daha sonra donör sağ atriumu 3/0 prolenle alıcı rezidü sağ atriumuna anastomoz edilir. Alternatif olarak bu anastomoz bikaval anastomoz şeklinde de yapılabilir. Son olarak 4/0 prolenle aort anastomozu yapılır. İntravenöz metilprednizolon uygulanır. Kalpteki hava çıkarılır. Aort klemp açılır. Reperfüzyondan sonra hasta kalp-akciğer pompasından kademeli olarak ayrılır. Atrium ve ventriküle geçici pace telleri konulur. Protamin yapılarak hemostaz sağlanır. Bir adet mediastene, ikişer adet plevral aralığa göğüs tüpü konularak toraks kavitesi kapatılır (38).

Postoperatif Süreç

Akciğer nakli prosedürlerine benzer şekilde yönetilir. Cerrahi sonrası veya yoğun bakıma alınınca fiberoptik bronkoskopi yapılır. Bazı hastalarda akciğer reperfüzyonuna ve kalp iskemisine bağlı sağ kalp disfonksiyonu gelişebilir (39). Kalp akciğer alıcılarında inhale nitrik oksit kullanılabilir. Akciğer naklinde olduğu gibi sıvı kısıtlamasına gidilir. İmmünsüpresif tedavi olarak akciğer nakli tedavi protokolü uygulanır (38).

Sonuç

Son 20 yılda akciğer nakli cerrahi tekniklerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Küçük farklılıklar olmakla birlikte tüm dünyada benzer cerrahi teknikler kullanılır. Uygulanan bu cerrahi teknikler doğrudan morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Özenli cerrahi ve tecrübe morbidite ve mortaliteyi en aza indirir. Organ koruma yöntemleri ve immünsüpresif rejimlerdeki ilerlemeler ile gelişmiş cerrahi tekniklerin kombinasyonu uzun dönem sağ kalımın da iyileşmesine katkıda bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1104-18.
2. Gust L, D'Journo XB, Brioude G, Trousse D, Dizier S, Doddoli C, Leone M, Thomas PA. Single-lung and double-lung transplantation: technique and tips. *J Thorac Dis* 2018; 10: 2508-18.
3. Mara B, Antonoff G, Patterson A. Bilateral sequential lung transplantation: Technical aspects. In: Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, editors. *Lung Transplantation: Principles and practice*. 1st ed. Taylor&Francis Group, CRC Press;. 2015. p. 151-58.
4. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report-2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1155-68.
5. Yusef RD, Shearon TH, Qian Y, Kotloff R, Barr ML, Sweet S, et al. Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10: 1047-68.
6. Yusef RD. Survival and quality of life of patients undergoing lung transplant. *Clin Chest Med* 2011; 32: 253-64.
7. Yekeler E. Akciğer Naklinde Cerrahi ve Teknik. *Türkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2015; 6: 29-35.
8. Meyers BF, Lynch J, Trulock EP, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Lung transplantation: A decade of experience. *Ann Surg* 1999; 230: 362-370.
9. Brown L, Puri V, Patterson GA. Lung Transplantation. In: Sellke F, del Nido P, Swanson S, editors. *Sabiston and Spencer Surgery of the Chest*. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2015.
10. Puri V, Patterson GA. Adult lung transplantation: Technical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 20: 152-64.
11. Taghavi S, Birsan T, Seitelberger R, Kupilik N, Mares P, Zuckermann A, et al. Initial experience with two sequential anterolateral thoracotomies for bilateral lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1440-3.
12. Meyers BF, Sundaesan RS, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Bilateral sequential lung transplantation without sternal division eliminates posttransplantation sternal complications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 358-64.
13. Serra E, Feltracco P, Barbieri S, Forti A, Ori C. Transesophageal echocardiography during lung transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1981-2.
14. Triantafillou A. Anesthetic considerations. In: Patterson GA, editor. *Lung transplantation: Cur-*

- rent Topics in General Thoracic Surgery. Amsterdam: Elsevier Science; 1995. p. 171-90.
15. Macchiarini P, Ladurie FL, Cerrina J, Fadel E, Chapelier A, Dartevelle P. Clamshell or sternotomy for double lung or heartlung transplantation? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 333-9.
 16. Meyers BF, Patterson GA. Bilateral lung transplantation. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 4: 162-75.
 17. Meyers BF, Patterson GA. Technical aspects of adult lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 10: 213-20.
 18. Parekh K, Patterson A. Technical considerations in adult lung transplantation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 322-32.
 19. Aigner C, Jaksch P, Seebacher G, Neuhauser P, Marta G, Wisser W, et al. Single running suture-the new standard technique for bronchial anastomoses in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 488-93.
 20. Garfein ES, Ginsberg ME, Gorenstein L, McGregor CC, Schulman LL. Superiority of end-to-end versus telescoped bronchial anastomosis in single lung transplantation for pulmonary emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 149-54.
 21. Garfein ES, McGregor CC, Galantowicz ME, Schulman LL. Deleterious effects of telescoped bronchial anastomosis in single and bilateral lung transplantation. *Ann Transplant* 2000; 5: 5-11.
 22. Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1121-8.
 23. Meyers BF, Lynch JP, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, Patterson GA. Single versus bilateral lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: A ten-year institutional experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 99-107.
 24. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: A retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371: 744-51.
 25. Nwakanma LU, Simpkins CE, Williams JA, Chang DC, Borja MC, Conte JV, et al. Impact of bilateral versus single lung transplantation on survival in recipients 60 years of age and older: Analysis of United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 541-7.
 26. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG. Lobar transplantation: Indications, technique, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 403-11.
 27. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV, et al. Living-donor lobar lung transplantation experience: Intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1284-91.
 28. Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, Horn MV, Cohen RG, Hagen JA, et al. Experience with living-donor lobar lung transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 917-21.
 29. Date H, Aoe M, Nagahiro I, Sano Y, Andou A, Matsubara H, et al. Living-donor lobar lung transplantation for various lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 476-81.
 30. Date H, Aoe M, Sano Y, Nagahiro I, Miyaji K, Goto K, et al. Improved survival after living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 933-40.
 31. Sato M, Okada Y, Oto T, Minami M, Shiraishi T, Nagayasu T, et al. Registry of the Japanese Society of Lung and Heart-Lung Transplantation: Official Japanese lung transplantation report, 2014. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 594-601.
 32. Date H. Lobar lung transplantation from living donors. In: Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, editors. *Lung Transplantation: Principles and practice*. 1st ed. Taylor&Francis Group, CRC Press; 2015. p. 165-73.

33. Ius F, Kuehn C, Tudorache I, Sommer W, Avsar M, Boethig D, et al. Lung transplantation on cardiopulmonary support: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation outperformed cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1510-6.
34. Toyooka S, Yamane M, Oto T, Sano Y, Okazaki M, Date H. Bronchial healing after living-donor lobar lung transplantation. *Surg Today* 2009; 39: 938-43.
35. Shinya T, Sato S, Kato K, Gobara H, Akaki S, Date H, et al. Assessment of mean transit time in the engrafted lung with ¹³³Xe lung ventilation scintigraphy improves diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in living-donor lobar lung transplant recipients. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 31-9.
36. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-64.
37. Yusef RD, Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, 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.
38. Loebe M, Wei X, Ren D. Heart-lung transplantation: Technical aspects. In: Vigneswaran W, Garrity E, Odell J. *Lung Transplantation: Principles and practice*. 1st ed. Taylor&Francis Group, CRC Press; 2015. p. 159-63.
39. Huddleston CB, Richey SR. Heart-lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1150-8.

Akciğer Nakli ve Cerrahi Komplikasyonlar

Mustafa Vayvada
Erman Bağatur Öztürk
A. Erdal Taşçı

Akciğer nakli, son dönem akciğer parankim hastalığında, seçilmiş olgularda en radikal cerrahi tedavi yöntemidir. Yaşam kalitesi ve uzun süreli sağkalımda iyileşme sağlayabilir. Akciğer nakli cerrahi tekniği dünyada standardize edilmiştir. Ancak ameliyat sonrası cerrahi komplikasyonların görülme sıklığı hala yüksektir ve önemli ölçüde artmış morbitide ve mortalite nedenidir. Gelişebilecek komplikasyonlara karşı dikkatli olmak ve erken önlemler mortaliteyi azaltmak için önemlidir.

Havayolu Komplikasyonları

Akciğer nakillerinde hava yolu anastomozuna bağlı bronş komplikasyonları, morbitide ve mortalitenin önemli nedenleridir. Bu durum çoğunlukla donör bronş iskemisinden kaynaklanmaktadır (1). Donör bronşu ile alıcı bronşunun revaskülarizasyonu, 2 ile 4 hafta süresinde oluşur (2). Pulmoner kan akımının azalması veya pulmoner vasküler resistance artması ile donör bronşiyal iskemisi artar. Greftin kötü korunması, akciğer iskemisi reperfüzyon hasarı, ciddi ödem, rejeksiyon, enfeksiyon, inflamasyon ve uzun süreli pozitif basınçlı ventilasyon risk faktörleridir (3).

Dehisens

Anastomoz dehisensi görülme oranı yüzde 1 ile 10 arasında değişmektedir (4). Dehisens yüksek mortalite ile seyreder. Rutin bronkoskopi ile kontrolü gerekir. Bronkoskopi tanıda altın standarttır. Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) bulguları; peribronşiyal hava, bronş duvarı düzensizlikleri ve defektleri, bronşiyal daralmadır (5).

Nekroz mukoza ile sınırlı ve bronş duvarını içermiyorsa ve hava kaçağı yok ise tekrarlayan bronkoskopi kontrolü ve antibiyoterapi tedavisi uygundur. Pnömotoraks varlığında tüp torakostomi ile drenaj sağlanmalıdır. Bronkoskopi kontrolü ile ayrışmanın ilerlemesi 2–3 gün aralıklarla takip edilmelidir. Endobronşiyal enfeksiyon, özellikle mantar enfeksiyonu açısından tedavi düzenlemeli ve steroid dozu azaltılmalıdır. Ayrışmanın ilerlemesi durumunda uncovered stent uygulanabilir (6). Neo-epitelizasyon desteklemediği ve ayrışmayı artırabileceği için silikon stentlerden kaçınılır (7). Konservatif ve endoskopik tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda cerrahi ile renastomoz yapılabilir. Hava yolunun yeniden anastomozu, düşük kaliteli doku, lokal inflamasyon, iskemi ve enfeksiyon varlığından dolayı zordur. Pnömonektomi ve tekrar akciğer nakli agresif tedavi şeklidir.

Darlık

Bronşiyal darlık akciğer nakli sonrası en sık görülen havayolu komplikasyonudur. İki tip darlık vardır. İlki bronş anastomozunda veya 2 cm lik mesafesinde ana havayolları darlığıdır. Diğeri ise anastomozun distalinde veya lobar bronşlardadır (3). Distal hava yolları darlığı nadir görülür, çoğunlukla intermedier bronşlardır. Tam darlık veya “vanishing bronş” şeklindedir. %3–6 oranında görülür (8). Tedavi stratejileri genellikle balon dilatasyon, endobronşiyal stent yerleşimi, lazer tedavisi, elektrokoater, argon plazma koagülasyon ve kriyoterapidir (9). Bronşiyal dilatasyon ilk tedavi seçeneğidir. Alıcının immün baskılanmış durumu, uzun süreli steroid kullanımı ve cerrahi sonrası adezyonlar nedeni ile cerrahi olarak bronkoplastiden kaçınılmalıdır. Ancak tedavi edilemeyen darlık varlığında bronkoplasti yapılabilir (10).

Bronkomalazi

Hava yolu malazisi, bronş çapının yüzde 50’den fazla azalmasıdır. Kartilaj dokunun haraplanması ile oluşur. Dispne, solunum iş yükünde artma, sekresyon temizliğinde zorluk, tekrarlayan enfeksiyonlar ve kronik öksürük semptomlarıdır. Bronkoskopi tanıda altın standarttır. Tedavideki amaç semptomların gerilemesidir. Non-invaziv mekanik ventilasyondan invaziv stent uygulanması ve trakeobronkoplastiye kadar değişen tedavi seçenekleri vardır (11).

Vasküler Komplikasyonlar

Pulmoner vasküler komplikasyonlar akciğer nakilleri sonrasında görülmesi yüksek morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Vasküler anastomoz komplikasyonlarının görülme sıklığı %2–15 arasında değişmektedir (12,13). Venöz sütür komplikasyon-

ları arasında pulmoner ven darlığı ve tromboz bulunmaktadır. Literatürde pulmoner fibrozisli kadınlarda daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir; bu durum daha küçük göğüs kafesi boyutuyla ilişkilidir. Donör atrium cuffunda geniş ve daha az trombojenik sutürasyonu pulmoner vasküler komplikasyon gelişme riskini azaltır (14).

Pulmoner ven obstruksiyonu nakil sonrası ilk birkaç saatte oluşan, hipoksi, pulmoner ödem ve pulmoner infiltrasyon gibi ciddi durumlara neden olan bir komplikasyondur. Erken tanı önemlidir. İlk olarak deneyimli bir ekip tarafından transtorasik veya transözofageal ekokardiyogram yapılmalıdır (15). Toraks BT anjiyografisi çoğu vakada tanı koyar. Anastomoz sütür ve distal vaskülarizasyonun değerlendirilmesini sağlar. Parsiyel trombüs ve stenozların tedavisinde antikoagülanlar kullanılabilir. Komplet tıkanıklık veya klinik kötüleşme durumunda retransplantasyon veya bilateral akciğer nakilli hastalarda lobektomi gerekebilir. Hasta stabil bir durumda ve anatomik özellikler elverişli ise dilatasyon ve stent implantı düşünülebilir.

Arteriyel sütür komplikasyonları genellikle daha az görülür ve geç tespit edilir. Açıklanamayan efor hipoksemisi ve persistan pulmoner hipertansiyon varlığında tanı düşünülmelidir. Toraks BT anjiyografisi ve pulmoner anjiyografi ile tanı doğrulanabilir. Donör ile alıcı pulmoner arter çapındaki çap uyumsuzluğundan kaynaklanan, klinik olarak önemsiz olan durumlarda anjiyoplasti ve dilatasyon ile tedavi edilirken, pulmoner arter anastomozun sütür hattında tromboz olduğu durumlarda stent implantı veya cerrahi (reanastomoz, lobektomi, pnömonektomi) uygulanır. Trombotik vakalarda ise antikoagülasyon kullanılır.

Plevral Komplikasyonlar

Pnömotoraks, hemotoraks, şilotoraks ve dirençli hava kaçağı gibi cerrahi işlemlerle ilgili plevral komplikasyonlar erken dönemde görülebilir.

Hemotoraks gelişimi erken sağkalım üzerindeki etkilere ek olarak morbiditenin önemli bir nedenidir. Ventilatörde kalma süresini ve hem yoğun bakım ünitesinde hem de hastanede kalış süresini önemli ölçüde artırır. Hemotoraks birkaç gün içinde olabileceği gibi birkaç hafta sonrada gelişebilir. Sıklıkla plevral yapışıklıktan kaynaklanırken nadiren sutürasyon bölgelerinden kaynaklanabilir (16).

Akciğer nakli sırasında Ekstrakorporiyal Membran Oksijenatör (ECMO) kullanımı ve yoğun plöro-parankimal yapışıklıklar varlığında kanama daha sık görülür. Reekspolarasyon ile hemostaz ve yoğun kanamaya bağlı pıhtılaşma faktörlerinin yerine konması tedavi seçeneğidir.

Ameliyat sonrası erken dönemde plevral efüzyon, nakledilen akciğer tarafında, küçük veya orta boyutta ve nadiren de masifdir. Ameliyat sonrası dönemde plevral

sıvı, nötrofiller ve laktatdehidrojenaz bakımından zengin, hemorajik bir eksüda vasfındadır. Ancak bu parametreler, plevral sıvıdaki protein konsantrasyonu ile birlikte, 7 gün içinde aşamalı olarak azalır (17).

Uzun dönemdeki plevral değişiklikler; plevral kalınlaşma, kalsifikasyonlar ve efüz-yondur. Ampiyem sıklığı ise çeşitli serilerde %3–8 arasında değişmektedir (18). Ampiyem kötü bir uzun sağkalım ile ilişkilidir ve agresif tedavi edilmelidir.

Pnömotoraks sık görülen bir komplikasyondur ve genellikle tüp torakostomi drenaj yerleşimi ile düzelir. Hastaların %10'unda geçici bir hava kaçağı görülür ve 1–2 hafta içinde düzelir. Bir haftadan daha uzun bir süre devam eden pnömotoraks bronşiyal ayrılmayı veya bül rüptürünü gösterebilir. Donör akciğeri plevral boşluğu dolduracak kadar büyük olmayan bir boyut uyumsuzluğu olduğunda göğüs hava drenajının kaldırılmasından sonra ekspansiyon kusuru ortaya çıkabilir.

Şilotoraks nadir görülür. Lenfadenopati çıkarılırken özellikle subkarinal düzeyde ductus thoracicus kanalının zedelenmesi ile görülür. Tüp torakostomi ile drenaj ve uygun bir diyet genellikle tedavi için yeterlidir.

Diyafraam Paralizisi

Akciğer nakli sonrasında gelişen nadir bir komplikasyondur. Operasyon sırasında frenik sinirin zarar görmesi sonucu oluşur. Bu hastaların ameliyat sonrası mekanik ventilasyondan ayrılması daha uzun süre gerektirebilir. Ancak, akciğer fonksiyonlarına uzun vadede zararlı etkileri gösterilmemiştir (19).

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Gastrointestinal komplikasyonlar yaygındır ve ekstratorasik cerrahi komplikasyonların önde gelen nedenidir. Bazı serilerde postoperatif acil abdominal cerrahisi görülme sıklığı %8–10 kadardır.

Paralitik ileus çok sık görülür ve klinik şiddeti farklılık gösterebilir. Uzun operasyon süresi, postoperatif epidural analjezi kullanımı, immünosüpresif ilaçlar ve su-elektrolit dengesi bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Abdominal distansiyon, yükselmiş diyafram ile birlikte solunum mekaniğinin bozulmasına ve öksürüğün artmasına neden olur. Tedavi, bağırsak peristalsismi iyileşene kadar mide bağırsaklarının dinlenmesini sağlamaktır. İlaç ve hidrasyonu ayarlamak için mümkün olduğunca parenteral diyet önerilir. Çoğu hasta birkaç gün içinde iyi bir klinik seyir gösterir.

Gastroparezi genellikle ilaç tedavisi ile ilgilidir ve ameliyattan kaynaklanan vagus sinir yaralanmaları ile daha da kötüleşebilir. Bazen, gastroparezi kalıcı olabilir, mi-

dede sindirilmemiş yiyeceklerin tutulması nedeniyle tekrarlayan kusma görülebilir ve medikal tedaviye yanıt azdır.

Akut kolesistit yaygındır, genellikle ameliyat sonrası dönemde görülür. Kolelitiazis, akciğer nakli adaylarında yaygın bir bulgudur. Klinik seyir sinsi olabilir çünkü hastalarda intravenöz analjezi kullanımı olabilir veya diğer abdominal nedenler ile karışabilir. Gecikmiş tanı yaygındır ve biliyer peritonit ve septisemi riski vardır. Teşhis şüphesinde acil abdominal ultrasonografi veya batin BT yapılmalıdır. Kolesistektomi acil planlanmalıdır.

Bağırsak perforasyonları en yüksek mortalite oranları ile sonuçlanan abdominal komplikasyonlardır ve akciğer nakli sonrası en sık acil abdominal cerrahi müdahale gerektiren durumdur. Sağ kolonda, özellikle çekumda, duvar iskemisi ve aşırı distandü durumdan kaynaklanan nedenle lokal perforasyon daha sık görülür. Fekal peritonit, akut karın, hemodinamik dengesizlik ve septik şoka hızlı ilerlemeyle sonuçlanır. Perfore bölgelerin çıkarılması ve karın boşluğunun yıkanması için acil operasyon gerekir (20).

KAYNAKLAR

1. Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM 3rd. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1576-83.
2. Shennib H, Massard G. Airway complications in lung transplantation. *Ann Thora cSurg* 1994; 57: 506-11.
3. Crespo MM, McCarthy DP, Hopkins PM, Clark SC, Budev M, Bermudez CA, et al. ISHLT Consensus Statement on adult and pediatric airway complications after lung transplantation: Definitions, grading system, and therapeutics. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37: 548-63.
4. Santacruz JF, Mehta AC. Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am ThoracSoc* 2009; 6: 79-93.
5. Krishnam MS, Suh RD, Tomasian A, Goldin JG, Lai C, Brown K, et al. Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am* 2007; 27: 957-74.
6. Chhajed PN, Tamm M. Uncovered metallic stents for anastomotic dehiscence after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1447-8.
7. Usuda K, Gildea T, Pandya C, Mehta A. Bronchial dehiscence. *J Bronchol* 2005; 12: 164-5.
8. Souilamas R, Wermert D, Guillemain R, Reynaud P, Herniguou A, Hyune I, et al. Uncommon combined treatment of nonanastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2008; 15: 54.
9. Varela A, Hoyos L, Romero A, Campo-Cañaveral JL, Crowley S. Management of Bronchial Complications After Lung Transplantation and Sequelae. *Thorac Surg Clin* 2018; 28: 365-75.
10. Schrijver IT, Luijk B, Meijer RCA, de Heer LM. Successful treatment of bronchial stenosis after lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017; 24: 980-1.
11. Majid A, Guerrero J, Gangadharan S, Feller-Kopman D, Boiselle P, DeCamp M, et al. Tracheo-

- bronchoplasty for severe tracheobronchomalacia: a prospective outcome analysis. Chest* 2008; 134: 801-7.
12. Siddique A, Bose AK, Özalp F, Butt TA, Muse H, Morley KE, et al. Vascular anastomotic complications in lung transplantation: a single institution's experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 17: 625-3.
 13. Schulman LL, Anandarangam T, Leibowitz DW, Ditullio MR, McGregor CC, Galantowicz ME, et al. Four-yea prospective study of pulmonary venous thrombosis after lung transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 1: 806-12.
 14. de la Torre M, Fernández R, Fieira E, González D, Delgado M, Méndez L, et al. Postoperative surgical complications after lung transplantation. *Rev Portm Pneumol* 2015; 21: 36-40.
 15. González- Fernández C, González-Castro A, Rodríguez- Borregán JC, López-Sánchez M, Suberviola B, Nistal F. Pulmonary venous obstruction after lung transplantation Diagnostic advantages of transesophageal echocardiography. *Clin Transplant* 2009; 23: 975-80.
 16. Hong A, King CS, Brown AW, Ahmad S, Shlobin OA, Khandhar S, et al. Hemothorax following lung transplantation: incidence, risk factors, and effect on morbidity and mortality. *Multidiscip Respir Med* 2016; 15: 11:40.
 17. Judson MA, Handy JR, Sahn SA. Pleural effusions following lung transplantation. Time course, characteristics, and clinical implications. *Chest* 1996; 109: 1190-4.
 18. Wahidi MM, Willner DA, Snyder LD, Hardison JL, Chia JY, Palmer SM. Diagnosis and outcome of early pleural space infection following lung transplantation. *Chest* 2009; 135: 484-91.
 19. Mogayzel PJ Jr, Colombani PM, Crawford TO, Yang SC. Bilateral diaphragm paralysis following lung transplantation and cardiac surgery in a 17-year-old. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 710-2.
 20. Timrott K, Vondran FWR, Kleine M, Warnecke G, Haverich A, Lehner F, et al. The impact of abdominal complications on the outcome after thoracic transplantation, a single center experience. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 14: 1193-7.

Akciğer Naklinde Akut ve Kronik Rejeksiyonlar

Murat Ersin Çardak
Ertan Sarıbaş
Ahmet Erdal Taşçı

Giriş

Akciğer nakli, son dönem AC hastalıklarının tedavisinde tüm dünyada etkinliği kabul edilmiş bir yöntemdir. Uluslararası Kalp Akciğer Nakli Derneğinin (ISHLT) 2018 verilerine göre kayıtlı 258 akciğer nakli merkezinde Haziran 2017 tarihine kadar toplam 64.803 yetişkin akciğer nakli gerçekleştirilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı (%31.3), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%30.6) ve kistik fibrozis (%15.4) en fazla akciğer nakli yapılan hastalık gruplarıdır. Akciğer nakli ameliyatı olan alıcıların ortalama hayatta kalma süresi 6.5 yıldır (1).

Akciğer transplantasyonundan (LuTx) sonra rejeksiyon; esas olarak T hücresi aracılı perivasküler veya peribronşiyolar lenfositler ile karakterize edilen akut hücresel rejeksiyon (ACR), esasen B hücresi aracılı olan, antikör aracılı rejeksiyon (AMR) ve hem alloimmün hem de alloimmun olmayan mekanizmaları içeren geç fibrotik bir süreç olan kronik rejeksiyon veya kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu (CLAD) olarak alt sınıflara ayrılır. Bu üç tip rejeksiyon çeşidi arasındaki ilişki hala aktif olarak araştırılmaktadır. ACR ve AMR sinerjistik olarak hareket edebilir ve CLAD'a zemin hazırlar (2).

ACR, LuTx sonrası sık görülen sağkalım ve yaşam kalitesini etkileyen bir komplikasyondur (3). Akciğer naklinde işlem sırasında indüksiyon immünsüpresif tedavi sonrasında verilen yoğun immünsüpresif tedaviye rağmen akut rejeksiyon atakları tamamen önlenemez. Bu hastaların %27.3'ü taburculuktan nakil sonrası birinci yıl arasındaki takiplerinde en az 1 defa tedavi gerektiren akut rejeksiyon geçirmektedir (1).

Doğuştan olan ve adaptif immün hücreler, nakil sonrası allogreft reddinin nedenidir. Nötrofiller gibi doğal immün hücreler reperfüzyondan hemen sonra akciğer greftine alınır ve ardından allogreft reddine neden olur. CD8 + T hücreleriyle uyumlu CD4 + T lenfositlerinin greft reddini desteklediği yaygın olarak bilinse de, düzenleyici Foxp3 + CD4 + T, merkezi bellek CD8 + T hücreleri ve doğal öldürücü hücreler toleransı kolaylaştırabilir (4). ARC, MHC uyumsuzluğu ve T hücresi tanıma ile ilgili adaptif bir bağışıklık sürecinin sonucudur (5).

ACR için risk faktörlerinin belirlenmesi, hastanın risk sınıflandırmasına, izleme stratejilerinin optimize edilmesine ve potansiyel olarak değiştirilebilir faktörler için koruyucu önlemlerin alınmasına yardımcı olabileceğinden büyük önem taşımaktadır.

Nakil sonrası birinci yılda, 35 ila 49 yaş arasındakilerin %26.6'sı, 18 ila 34 yaşları arasındakilerin ise %31.8'i en az 1 tedavi edilmiş akut rejeksiyon dönemi geçirmiş olduğundan dolayı genç hastalar, akut rejeksiyon riskinin biraz daha yüksek olduğu görülmüştür (1). Yapılan çalışmalar Genetik polimorfizmlerin, bağışıklık tepkisini etkileyebileceğini ve bireyler arasındaki ACR prevalans ve ciddiyetindeki farklılıkların bu nedenle olabileceğini göstermektedir (6,7).

Donörlerin genç yaşta olması, künt travma geçirmiş olmaları ve siyah ırktan olmaları ACR prevalansını arttırmaktadır (3). Akciğer naklinde donör sıkıntısının diğer organlara göre daha fazla olmasından dolayı marjinal donör organlarının kullanımı, donör yetersizliği sorununu gidermek için sıkça uygulanan bir yaklaşım olmaktadır. Standart kriter donörlerle karşılaştırıldığında, marjinal donör organlarının daha yüksek ACR riski ile ilişkili olmadığı da gösterilmiştir (8). Postoperatif dönemde akut akciğer reddi oluşumu ile sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu arasında epidemiyolojik bir ilişki kurulmuştur. Bu ilişkinin nedenleri belirsizliğini korumakla birlikte akciğerdeki CMV- spesifik CD8 (+) T-hücrelerinin akut reddi teşvik etmede rol oynayabileceği düşünülmektedir (9). LuTx sonrası Chlamidia'ya bağlı pnömoni ve Staphylococcus aureus'a bağlı pnömoni, trakeo-bronşit veya bakteriyemi olan hastalar daha yüksek ACR insidansına ve uzun süreli mortaliteye sahiptir (10,11). Aspergillus enfeksiyonunun tanı süresi ile ACR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (12).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD) ile akut ve kronik reddi içeren akciğer nakli sonuçları arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiştir. Reflü kaynaklı akciğer hasarının patofizyolojisi, mide içeriğinin aspirasyonu ile allograft yaralanmasını ve lokal immünomodülasyonun etkilerini içerir (13).

Klinik Prezantasyon ve Tanı

Akut rejeksiyonlu hastalar, akciğer nakli alıcılarını etkileyen birçok enfeksiyon ve enfeksiyon sonrası komplikasyonları taklit edebilecek spesifik olmayan özelliklere

sahiptir. ACR'de nefes darlığı, balgam olan veya olmayan öksürük, subfebril ateş görülebilir. Fırsatçı bir akciğer enfeksiyonundan ayırmak için güvenle kullanılacak hiçbir belirti veya semptom yoktur (14). Bu klinik bulgular ACR'nu akla getirip ve daha fazla araştırmayı motive edebilir (15).

PA akciğer grafileri, biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon vakalarının yaklaşık %50'sinde anormaldir. Akciğer görüntülemesinin tanısal ve ayırt edici performansı da bundan dolayı kötüdür. ACR, akciğerin orta veya alt lobunda retiküler interstisyel patern veya "airspace opasifikasyonu" ile görüntülenir (16). Yüksek çözünürlüklü BT (HRCT) taramalarında, bazı ACR epizotları normal görünebildiği gibi normal cam opasiteleri, bronşiyal duvar veya interlobüler septal kalınlaşma, nodüller, atelektazi veya plevral efüzyon gibi de görünebilir (17).

Solunum Fonksiyon Testi (SFT) LuTx hastasının takiplerinde ve kontrolleri arasında ev spirometresi kullanılarak evde rejeksiyon riskine sahip alıcıları taramak için rutin olarak gerçekleştirilen, kolay, invaziv olmayan, güvenli ve tekrarlanabilir bir testtir. ACR'deki olağan spirometrik anormallik, bir saniyede (FEV_1) düşük zorunlu ekspiratuar volümle birlikte hava akımı sınırlamasıdır. 48 saatten uzun süren hastanın bazal FEV_1 değerinde %10'luk bir düşüş, genellikle daha ileri araştırmalara yönlendirmelidir. Akut enfeksiyon ve hava yolu anastomoz problemleri gibi hava yolu merkezli diğer işlemler, FEV_1 değerinde benzer bir azalmaya neden olabilir (18,19). Bununla birlikte, stabil SFT değeri ACR'nu dışlamaz ve spirometrinin özgülüğü de düşüktür (20).

Günümüzde, fleksibl bronkoskopi, transbronşiyal biyopsilerin yapılmasını ve aynı zamanda hava yolu inspeksiyon ile muayenesi ve mikrobiyolojik örneklerin toplanmasını sağlayıp ayırıcı tanıya yardımcı olmasından dolayı ACR için altın standart işlemdir. LuTx hastalarının takiplerinde yapılan bronkoskopilerinin %25'inde beklenmeyen rejeksiyonların tespit edildiği ve LuTx'den sonraki ilk 6 ay içinde yapılan işlemlerin daha yüksek tanıya sahip olduğu gösterilmiştir (21).

Genel pratik, kalp-akciğer veya iki taraflı akciğer alıcılarının sadece bir akciğerinden biyopsi yapılmasıdır. Hastanın radyolojik görüntülemesinde anormal bir görüntü mevcut ise transbronşiyal biyopsiler ilgili akciğer bölgelerinden örneklenmeye çalışılmalıdır. Radyolojik anormalliklerin yokluğunda veya yaygın hastalıkta, trans-bronşiyal biyopsiler, rejeksiyon derecelerinin akciğer lobları arasındaki bölgesel dağılımının benzer olmasından ve iyatrojenik pnömotoraks riskini azalttığından rutin olarak alt lobdan alınması önerilir (22).

Akut rejeksiyon tespitinde transbronşiyal akciğer allogreft biyopsisinin yeterli morfolojik değerlendirmesini sağlamak için en az 5 adet iyi genişletilmiş alveole edilmiş parankim gerekir. Küçük hava yollarının biyopsi örneklerini sağlamak için daha

da fazla parça gerekebilir (23,24). Akciğer allogreftlerinde reddi değerlendirmesinde biyopsi alım yöntemi olarak konvansiyonel forseps kullanımı yerine, daha büyük ve daha genişletilmiş akciğer dokusu örneklerinin toplanmasına olanak tanıyarak, akciğer allogreftinin izlenmesinde tanısal verimi güvenli bir prosedürle arttırdığı için kriyobiyopsi önerilmektedir (25,26). Ancak son yıllarda çok kabul görmemiştir.

Bronkoalveolar lavaj biyopsi sırasında yapılabilir ve enfeksiyonun dışlanması için faydalıdır, ancak akut rejeksiyonun tanısında klinik bir rolü yoktur (27). LuTx sonrası yapılan transbiyopsiyal biyopsi sırasında komplikasyon oranları düşüktür ve desaturasyon (%10.5), 100 mL'den fazla kanama (%4), pnömotoraks (%0.6–2.5), işlem sonrası pnömoni (%2), aritmi (%0.57) ve mekanik ventilasyon ihtiyacı (%0.32) olarak görülmektedir (24,28,29).

Histolojik Tanı

Akut hücresele rejeksiyon hem damarsal yapıları hem de küçük hava yollarını etkileyebilir. Küçük damarlar ve kapillerlerin ve/veya küçük hava yollarının etrafına sızan bir mononükleer hücre ile tanımlanır. ISHLT, 2007 yılında ACR için tanı kriterlerini belirleyen "akciğer rejeksiyon tanısında isimlendirme standardizasyonu için çalışma formülasyonu" başlıklı bir revizyon yayınladı (23). Bu çalışma formülasyonu, ACR'nin sadece karakteristik morfolojik özelliklerini değil, aynı zamanda hem akut rejeksiyonun hem de küçük solunum yolu enflamasyonu için bir derecelendirme şeması sunar. ACR'nin derecelendirilmesi, hastanın tedavisi ve takibi buna göre ayarlandığı için önemlidir. Akciğer transplantasyonunu takiben transbronşiyal akciğer biyopsilerinde akut rejeksiyonun patolojik derecelendirmesinin standardizasyonuna rağmen transbronşiyal biyopsilerde akut rejeksiyonun patolojik yorumunda yüksek derecede değişkenlik vardır (30). ACR tanısı için trans-bronşiyal akciğer biyopsisinin sensitivitesi sadece ~%70'tir ve patoloğun deneyimine büyük ölçüde bağlıdır (31).

"A sınıfı" olarak adlandırılan perivasküler inflamasyon, B hücreleri ve eozinofiller de tanımlanmış olmasına rağmen, esas olarak T hücrelerinden oluşan mononükleer hücre istilasının varlığını ve kapsamını değerlendirir (32).

Akut vasküler (Grade A) rejeksiyon sınıflandırması:

Akut vasküler (A sınıfı) 0 ila 4 arasında derecelendirilir;

1. Derece 0: Rejeksiyon yok
2. Derece 1: Minimum
3. Derece 2: Hafif
4. Derece 3: Orta
5. Derece 4: Ağır akut reddedilme

Derecelendirme sistemi, enflamatuar infiltratların ciddiyetinin yanı sıra akciğer parankimindeki mikro anatomik dağılımlarını temel alır.

Minimal Akut Rejeksiyon (Grade A1)

Lezyonlar, seyrek perivasküler mono-nükleer hücre infiltrasyonu ile tanımlanır, çoğunlukla venüller etrafında bulunur ve tipik olarak iki ila üç hücre tabakası kalınlığındadır. Hücresel bileşim, ara sıra aktive olan baskın olarak küçük lenfositler veya plazmasitoid lenfositleri içerir. Bu lezyonlarda eozinofiller beklenmemektedir.

Hafif Akut Rejeksiyon (Grade A2)

Daha sık enflamatuar venüllerin etrafına infiltre olur (ve genellikle küçük arteriyoller). Hücresel içeriği, küçük lenfositleri, aktive edilmiş lenfositleri, histiyositleri ve seyrek olarak eozinofilleri içerir. Subendotelial mononükleer hücrelerle karakterize endotelit, belirtilebilir, ancak rejeksiyon tanısı için gerekli değildir. Hücresel infiltrasyonlar, büyük ölçüde, komşu alveolar septaya yayılma olmadan, perivasküler interstisyum içinde tutulur.

Orta Akut Rejeksiyon (Grade A3)

A2 lezyonlarının aksine A3 lezyonu alveolar septa içine uzanır. Hücresel içeriği aynıdır, yani küçük lenfositler, aktive edilmiş lenfositler, eozinofiller ve nadir nötrofilleri içerir; endotelit yaygın olarak görülür. Bu durum alveoli boşluklarında tip-II pnömositlerde ve pulmoner makrofajlarda hiperplazi ve reaktif değişikliklerle sonuçlanır. Perivasküler infiltrasyonun şiddeti, paradoksal olarak, enflamatuar infiltratların bitişik septaya sızdığı gibi düşük dereceli A2 lezyonlarından daha az yoğun görünebilir. Reperfüzyon hasarı ve nakil sonrası erken dönemde (tipik olarak 2–3 hafta içinde) sıklıkla görülen organize yaygın alveolar hasarının (DAD), alveolar septanın histiyositlerle ve reaktif tip-II pnömositlerle genişlemesini gösterebilir ve A3 lezyonlarından ayırt edilmelidir.

Şiddetli Akut Rejeksiyon (Grade A4)

A4 lezyonları günümüzde nadir görülür. Histolojik özellikler esasen DAD paterni yani endotel ve epitel hasarı ve intra-alveolar hiyalen membranlar, nekrotik hücreler, makrofajlar ve hemoraji ile birlikte yaygın ve belirgin perivasküler ve interstisyel inflamatuvar infiltratlarla karakterizedir (23). A3 lezyonlarına benzer şekilde, A4 lezyonlarını reperfüzyon hasarından ayırt etmek nakil sonrası erken dönemde görülen akut ve organize DAD veya yaygın enfeksiyon nedeniyle oldukça zor olabilir. Belirgin perivasküler infiltratların histolojik bulgusu rejeksiyon teşhisini kolaylaştırır (33).

Havayolu İnflamasyonu (B Grade Rejeksiyon) Sınıflaması

Akut vasküler rejeksiyona, lenfositik bronşit veya bronşiyolit eşlik edebilir. Mevcut ISHLT konsensüs sınıflamasında hava yolu inflamasyonunu derecelendirme, küçük hava yolları veya bronşiyoller ile sınırlıdır. Bununla birlikte, ACR da büyük ve küçük hava yolu inflamasyonunu ayırt etmenin önemi hakkında fikir birliği yoktur ve tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (33). Lenfositik bronşiolitin değerlendirilmesinde enfeksiyon daima göz önünde bulundurulmalı ve bronşla ilişkili lenfoid doku (BALT) gibi benzer dokular dikkatli bir şekilde dışlanmalıdır. Havayolu inflamasyonu genel olarak alt kategorilere ayrılmıştır (23).

Düşük Dereceli Lenfositik Bronşiolit (Grade B1R)

Bronşiyal submukozada, eozinofilli veya eozinofilsiz, çevresel grup şeklinde mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize edilir. B1 R lezyonlarında intraepitelyal hasar veya nekroz yoktur.

Yüksek Dereceli Lenfositik Bronşiolit (Grade B2R)

Bronşiyoler submukozal infiltratlar, intraepitelyal enflamatuar hücreler ile birlikte daha belirgindir ve tanım gereği epitel hasarına dair (epitelyal hücre nekrozu veya metaplastik değişiklikler gibi) kanıt gerektirir. Tipik olarak, bu lezyonlarda eozinofiller daha belirgindir ve nötrofillere rastlanabilir. Bununla birlikte, nötrofilik infiltrasyon baskın hücre tipi olduğunda, enfeksiyon ve/veya aspirasyon gibi diğer teşhisler daha olasıdır.

Tedavi ve Takip

Yüksek dereceli akut perivasküler rejeksiyonda tedavi konusunda fikir birliği varken (septomatik grade A2 ve üzeri), LuTx uzmanları minimal veya hafif rejeksiyonda (Grade A1, asemptomatik grade A2 veya izole grade B rejeksiyon) tedavi daha tartışmalıdır.

ACR tedavisinin temel taşı pulse steroid verilmesidir. Ancak, tedavinin dozu veya süresini yönlendirecek bir rehber yoktur. Konvansiyonel birinci basamak rejimi, üç gün boyunca intravenöz metilprednizolon (günde 500 veya 1000 mg IV) gibi yüksek doz parenteral glukokortikoidlerden oluşur. Bu genellikle yatan hasta ortamında yapılır, ancak klinik olarak stabil olan seçilmiş hastalar ayaktan tedavi edilebilir. Yüksek doz intravenöz steroidlerin ardından, hastalar oral glukokortikoidlere (tipik olarak 0.5 ila 1 mg/kg prednizon) geçer. Spesifik rejimler değişmekle birlikte, tipik

uygulama birkaç haftalık bir süre boyunca bazal glukokortikoid dozuna geri çekmek (2).

CMV hastalığının gelişimi için risk altındaki hastalarda, alıcı veya donör seropozitifliğine dayanarak, birçok merkezde, arttırılmış immünosupresyon döneminde valgansiklovir uygulanır. Bu uygulama, akut rejeksiyon için intravenöz glukokortikoid tedavisi sırasında antiviral tedavi uygulandığında CMV hastalığı riskinin azaltıldığı böbrek nakli alıcılarındaki deneyime dayanılarak önerilmektedir (34).

Klinik semptomları veya ACR belirtileri olan hastaların genellikle pulse steroid tedavisi verildikten birkaç gün sonra iyileşmesi ve birkaç hafta içinde de başlangıç haline dönmesi beklenir. Pulse steroid sonrası FEV₁ değerinde %10 artış literatürde klinik yanıtın bir işareti olarak kullanılmıştır (35).

Hastanın bronkoskopisi ile transbronşial biyopsi alınması bazı merkezler tarafından ilk ataktan 4 hafta sonra gerçekleştirilir. Çoğu vakada, birinci basamak tedavi ACR'yi tedavi etmek için yeterlidir, ancak bazı hastalarda kalıcı veya inatçı ACR gelişebilir. Bu genellikle, IV metilprednizolon ile en az iki birinci basamak tedavi kürüne cevap vermeyen en az iki ardışık A2 ve ileri dereceli periyot olarak tanımlanır (36). Steroide dirençli rejeksiyon atağında immünsupresif ilaç değişikliği yapılabilir veya mTOR inhibitörü ilaçlar (everolimus, sirolimus) eklenebilir. Bu tedaviye de yanıt alınmazsa Antitimosit Globulin (ATG), ekstra korporeal fotoferez (EKF) veya alemtuzumab tedavisi yapılabilir (37–39).

Antikor Aracılı Rejeksiyon (AMR)

Akciğer transplantasyon sonrası akut rejeksiyon, hücresel nedenli immün cevap olarak tartışılmış, tarihsel olarak akut akciğer allogreft reddinin ana mekanizması olarak kabul edilmiştir. Ancak son on yılda, CLAD'ın yanı sıra akut akciğer allogreftindeki antikorların oynadığı rol artan ilgi uyandırmıştır (40–43). AMR, akut allogreft fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hipotez ve tartışmalı bir konseptten önemli bir tanı konusuna kadar gelişti (23,43). AMR, böbrek ve kalp allogreftlerinde iyi bilinen ancak akciğer transplantasyonunda net tanımlanmamış, karmaşık bir patolojik, serolojik ve klinik süreçtir.

Allospesifik B hücrelerinin ve plazma hücrelerinin, donör akciğer antijenlerine karşı antikorlar ürettiği, bu immün aktivasyon süreç Pulmoner AMR kavramının merkezindedir. Antijen-antikor kompleksi, hem komplemana bağımlı, hem de bağımsız yollar yoluyla, güçlendirilmiş bir immün yanıt ile sonuçlanır. Kompleman, AMR'nin patogenezine katkıda bulunan hem doğal hem de adaptif immüniteyi artırabilen çok fonksiyonlu bir reseptör, regülatör ve efektör molekül sistemidir (44).

AMR Patolojisi

Patoloji Konseyi, ISHLT'nin 2012 yılında yapılan yıllık bilimsel toplantısında konsensus tartışmaları sonrasında pulmoner AMR patolojisinin mevcut anlayışını özetledi (45). Nötrofil marjinyasyonu, nötrofil kapillerit ve arterit gibi histopatolojik özellikler spesifik değildir. Diğer akciğer hasarı formlarında görülebilecekleri gibi organize pnömonide de görülebilir. İmmüno floresan (IF) veya immüno peroksidad (IP) analizleriyle yapılan C4d için immüno histokimyasal boyama AMR için destekleyici kanıt sağlayabilir.

AMR'nin Klinik Özellikleri

Pulmoner AMR'nin kliniği, nakil sonrası zamana bağlı olarak değişebilir. Hiperakut rejeksiyon, vasküler anastomoz tamamlanır tamamlanmaz ve alıcı bağışıklık hücreleri donör alıcı endotel hücreleri ile temas ettiği zaman meydana gelebilir. Nakil sırasında zaten mevcut olan önceden oluşturulmuş antikorlar bu rejeksiyonun yıkıcı etkilerinden tek başına sorumludur. Greft başarısızlığı dakikalar ile saatler arasında meydana gelir ve solunum yetmezliği olan akut şiddetli refrakter hipokseminin bir sonucu olarak genellikle ölümcüldür.

Radyolojik incelemede diffüz pulmoner infiltratlar ve histopatolojisinde ise nötrofilik marjinyasyon, vaskülit, fibrinoid nekroz, vasküler tromboz ve pulmoner enfarktüs görülür (45). Donöre Spesifik Antikorları (DSA) tespit edebilen oldukça hassas analizlerin geliştirilmesiyle, hiperakut reddi görülme sıklığı önemli ölçüde azaltılmıştır (46). Hastalar sıklıkla akciğer fonksiyonunda asemptomatik bir düşüş ve öksürük, dispne, ateş, uyuşukluk gibi spesifik olmayan semptomlar gösterebilir. Artan oksijen desteği, mekanik ventilasyon ve bazı durumlarda ECMO gerektiren ilerleyici solunum yetmezliğine hızla ilerleyebilir (47).

Klinik Tanı

Böbrek nakli sırasında AMR için 2003 yılında Banff Working Group tarafından önerilen dolaşımdaki DSA, pozitif C4d peritübüler kapiller boyanma ve diğer histopatolojik değişiklikleri içeren tanı kriterleri pulmoner AMR tanısını desteklemek için akciğer nakli topluluğu tarafından değişiklik yapılarak kabul edildi (48).

Akciğer transplantasyonunda AMR tanısında ve derecelendirilmesindeki zorluklar, spesifik tanısal özelliklerin eksikliği ve DSA ile greft hasarı ve işlev bozukluğu varlığı arasındaki değişken ilişkidir (43).

Mevcut sınıflandırma sistemi, akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu, AMR ile tutarlı histolojik değişiklikler, pozitif C4d boyaması ve DSA varlığını gerektirir. Bu

nedenle, klinik sunumun yanı sıra tanı sürecinde elde edilen immünolojik ve patolojik bilgilerin de dikkate alınması gerekliliğini ele alan multidisipliner bir yaklaşım önerilmektedir (43,48).

Şunları içerir:

- 1) Allogreft fonksiyonunun ölçümü;
- 2) C4d boyama dahil histopatolojik değerlendirme;
- 3) DSA varlığının değerlendirilmesi.

AMR tanısı genellikle akciğer fonksiyonlarının bazal değerlerinden %10'dan daha büyük bir düşüş olması sonrası yapılan araştırma ile konur. Bu genellikle, göğsün bilgisayarlı tomografi taramasını içeren radyolojik incelemeler, solunum yolu virüsleri için nazofarengeal sürüntü, enfeksiyöz etyolojilerin yanı sıra greft fonksiyon kaybına katkıda bulunabilecek hava yolu anormalliklerini göstermek için bronkoskopi ve bronkoalveolar lavajı içerir. ACR tanısında "altın standart" olarak bir transbronşiyal biyopsi de yapılır. C4d için boyamada içeren AMR ile uyumlu herhangi bir bulguyu değerlendirmeye izin verir (41).

AMR evreleme

AMR, klinik veya subklinik olarak tanımlanabilir:

1. Klinik AMR: AMR ile ilişkili allogreft fonksiyon bozukluğu varlığı (pulmoner fizyolojideki değişiklikler, gaz değişim özellikleri, radyolojik özellikler veya kötüleşen fonksiyonel performans olarak tanımlanır). Klinik AMR asemptomatik olabilir.

(a) Kesin klinik AMR: AMR düşündüren DSA plus pozitif histoloji varlığında allogreft fonksiyon bozukluğu ve pozitif C4d boyama.

(b) Muhtemel klinik AMR: Aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin varlığında allogreft fonksiyon bozukluğu: DSA varlığı, AMR'yi düşündüren pozitif histoloji ve pozitif C4d boyama.

(c) Muhtemel klinik AMR: Aşağıdaki kriterlerin 3 tanesinden 1'nin varlığında: DSA'nın varlığı; AMR'yi düşündüren pozitif histoloji; ve pozitif C4d boyama.

2. Subklinik AMR: AMR'nin histolojik kriterleri, allogreft fonksiyon bozukluğu yokluğunda takip transbronşiyal biyopsilerinde tespit edilir (C4d boyansın veya boyanmasın ve DSA'nın pozitif olsun veya olmasın).

AMR tedavisi, için en iyi yönetim seçeneğini belirlemek için net bir kanıt yoktur. Mevcut tedavi stratejileri, greft fonksiyon bozukluğunu durdurmak amacıyla dolaşımdaki DSA üretimini tüketmeyi ve modüle etmeyi amaçlar ve diğer katı organ nakillerinde kullanılanlara dayanmaktadır ve plazmaferez (PP), intravenöz insan immünoglobulin (IVIG), rituximab ve bortezomib (49) kullanımını içerir, ancak sonuç-

lar suboptimaldir (50). PP, antikorları dolaşımdan uzaklaştırır ve bazı çalışmalarda akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir. IVIG, B hücresi apoptosisine neden olur, B hücresi sayılarını azaltır, donör reaktif antikorlarının bağlanması bloke eder ve kompleman aktivasyonunu inhibe edebilir (51). Rituximab, olgun B hücrelerinde bulunan, ancak pro-B hücrelerinde veya plazma hücrelerinde bulunmayan CD-20 molekülüne yönelik kimerik bir insan/murin monoklonal antikorudur ve bu nedenle dolaşımdaki periferik B hücrelerinin yok edilmesine yol açar, ancak lenfoid dokuda olgun plazma hücreleri veya B hücreleri üzerine etkisi yoktur (52). Bortezomib, plazma hücrelerini apoptozise yol açarak plazma hücrelerini tüketerek DSA'yı azaltan bir proteazom inhibitörüdür. Bortezomib'in deri altından verilmesi, lökopeni, nötropeni, trombositopeni ve periferik nöropati gibi daha az yan etki ile ilişkilidir (53). AMR için agresif tedavi olarak kullanılan diğer monoklonal antikorlar arasında eculizumab ve alemtuzumab bulunur. Eculizumab, terminal kompleman aktivasyonunu bloke eden bir anti-C5 monoklonal antikorudur. Alemtuzumab, olgun lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir protein olan CD52'ye bağlanan monoklonal bir antikordur (54,55). Tedavi edildikten sonra, pulmoner AMR stabilize olabilir, ilerleyebilir veya iyileşebilir. Tedaviye tam bir yanıt, temel fonksiyona dönüş, DSA'nın kaldırılması ve patolojik değişikliklerin tersine çevrilmesi olarak tanımlanmaktadır.

Kronik Rejeksiyon

Tarihçe

Tarihsel olarak, bronşiyolit obliterans sendromu (BOS) terimi, nakil sonrası kronik rejeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. BOS, bilinen pulmoner ve ekstrapulmoner diğer nedenlerin dışlanması sonrası birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü'nün (FEV_1) en az 3 hafta arayla alınan en iyi postoperatif iki FEV_1 ölçümünün ortalaması olarak tanımlanan, hastanın bazal FEV_1 değeri ile karşılaştırıldığında FEV_1 değerinde %20'lik kalıcı bir düşüşü olarak tanımlandı (56). 2003'te Gerhardt ve ark. akciğer transplant alıcılarında bronşiyolitis obliterans sendromunun tedavisinde makrolid tedavisinin solunum fonksiyonlarını düzelttiğini göstermeleri üzerine BOS teriminin, kronik rejeksiyon ile ilişkili olduğu inancı kırılmaya başladı (57). Bu çalışmanın başka yayınlarla da desteklenmesi üzerine (58,59) nötrofilik geri dönüşümlü allogreft fonksiyon bozukluğu veya azitromisine cevap veren allogreft fonksiyon bozukluğu olarak adlandırılan yeni bir fenotipe yol açtı (60). BOS günümüzde kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu (CLAD)'nun geri dönüşlü bir nedeni olarak kabul edilmekte ve artık kronik rejeksiyonun belirtisi olarak düşünülmemektedir (61). 2011 yılında Sato ve ark. total akciğer kapasitesinde düşüş ve prognozda azalma olan hastalarda restriktif allogreft sendromunu (RAS) tanımladı. Tipik olarak, bu has-

aların obstrüktif (BOS) hastalara kıyasla restriktif solunum fonksiyonu, bilgisayarlı tomografide kalıcı infiltrasyonları ve ilginç bir şekilde düşük sağkalımları mevcuttu (62). Bunların ve diğer gözlemlerin bir sonucu olarak o zamandan beri, CLAD terimi, BOS ve RAS'taki, tüm kronik fonksiyon bozukluğu varyantlarını belirtmek için kullanılmıştır.

BOS içindeki heterojenliği destekleyen gözlemlerin bir sonucu olarak, ilk olarak Glanville tarafından adlandırılan (63) kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu (CLAD) terimi, akciğer transplantasyonundan 3 ay sonra akciğer fonksiyonunda belirgin ve kalıcı bir bozulmaya yol açan (radyolojik değişiklik olsun ya da olmasın) akciğer allogreftinin hava yolu ve parankimal bölümlerindeki bir dizi patolojik sürecin klinik belirtilerini tanımlamak için bir şemsiye terim olarak önerilmiştir (61,64).

CLAD'un Tanımı

CLAD, ölçülen FEV₁ değerinde bazal değerine göre önemli ve kalıcı bir düşüş (%20 ya da daha fazla) olarak tanımlandı. Bazal değer, postoperatif en iyi iki FEV₁ ölçümünün ortalaması olarak hesaplanır (ölçümler en az 3 hafta arayla alınır). CLAD, baskın şekilde obstrüktif bir solunum paterni, restriktif bir patern veya **Tablo 1**'de belirtilen diğer koşullar tarafından açıklanamayan karma bir obstrüktif ve restriktif patern ya da bunların bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilir (43,61,63). Akciğer fonksiyonundaki kritik değişiklik yani zorlu vital kapasitede (FVC) değişiklik olsun ya da olmasın hastanın bazal FEV₁ değerinden %20 ve üzerinde düşüş olması, CLAD olması için mümkün, çoğu merkezde %10 ve üzerindeki eşik değerin ki bu eşğin FEV₁ değerinin normal günlük değişkenliğinin dışında kaldığı kabul edildiğinden, potansiyel CLAD için araştırılması gerektiği kabul edilir (65). Müdahaleye cevap verebilecek sebepleri dışlamak için acil incelemeler yapılmalıdır (**Tablo 1**). Akciğer fonksiyon parametrelerinde hastanın bazal FEV₁ değerinden %20 ve üzeri düşüş tespit edilip ardından enfeksiyon, akut hücresel/antikör aracılı rejeksiyon veya hava yolu darlığı gibi ikincil nedenlerin yeterli şekilde tedavi edilmesinden en az 3 hafta sonra ikinci ölçümde de FEV₁ değerleri bozulmaya devam ederse, "muhtemel" CLAD tanısı konulabilir. ISHLT'nin Pulmoner Konseyi'nin yeni uzlaşma raporu önerisi ile CLAD evrelemesi (**Tablo 2**) ve fenotiplerde ki klinik alt tiplere (**Tablo 3**), mümkün ise, klinik araştırmalara girişte dahil olmak üzere potansiyel araştırmaları ve tedavileri sınıflandırmak için bu aşamada yapılmalıdır (66). Uzlaşma raporunda artık klasik BOS evrelemesini kullanmayıp CLAD evrelemesine geçmek (CLAD 0 ila 4 arası) önerilmektedir (66). CLAD evre 3 yeniden uyarlandı (>%35 ila %50) ve prognozdeki farklılıkları daha iyi yansıtmak ve spesifik CLAD evreleri ile daha ileri klinik çalışmalara izin vermek için yeni bir evre 4 (≤%35) tanıtıldı. Ayrıca, daha fazla araştırmayı teşvik etmek için yalnızca BOS evreleme sistemine dahil edilen evre 0-p'yi çıkarmaya karar

Tablo 1: CLAD'ın mevcut tanımına dahil edilmemiş ve Allogreft Fonksiyonunun Kronik Kaybına Neden Olabilecek Proses ve Hastalıklar (66)

A. FEV₁ referans değerinin yeniden hesaplanmasının / sıfırlanmasının geçerli olabileceği faktörler (FEV₁ değeri en az 6 ay stabil kalırsa):

1. Normal yaşlanma sürecine bağlı olarak akciğer fonksiyonlarında azalma.
2. Cerrahi faktörler
 - Transplant akciğer rezeksiyonu, göğüs duvarı cerrahisi, frenik sinir hasarı.
3. Mekanik faktörler
 - Kalıcı plevral efüzyon.
 - Önemli böbrek / kalp / karaciğer yetmezliği nedeniyle kalıcı akciğer ödemi.
 - Havayolu darlığı.
 - Miyopati, nöropati ve Parkinson hastalığı.
 - Kilo almak.
 - Tek akciğer nakli sonrası doğal akciğer hiperinflasyonu.
4. Kronik skarlar lokalize enfeksiyon.
 - Apse / ampiyem / misetom.

B. CLAD'den kolayca ayırt edilemeyen ve FEV₁ referans değerinin yeniden hesaplanmasına / sıfırlanmasına asla izin vermeyen faktörler:

1. En az 6 aylık bir stabilite periyodunun olmadığı yukarıdaki "A" maddesinin alt bölümlerinden herhangi biri.
2. Tümör infiltrasyonu
3. Altta yatan transplantasyon endikasyonundan kaynaklanan hastalık nüksü ile allogreftin infiltrasyonu
4. İlaç veya diğer nedenlerle bağlı pulmoner toksisite (örneğin, sirolimus, metotreksat, amiodaron, radyoterapi).
5. Pulmoner arter darlığı veya embolisi.
6. Akut / subakut genelleşmiş enfeksiyon.
7. Akut / subakut hücresel veya antikör aracılı rejeksiyon.
8. Aspirasyonun akut / subakut etkileri.

C. Normal öngörülen akciğer fonksiyonuna ulaşamama (yani, alıcının öngörülen FEV₁ değerinin %80'i ya da altında olan düşük FEV₁ referans değeri). Bu durum, donör ile yaşlı donör akciğerlerinin yerleştirildiği alıcı arasındaki yaş farkından veya intraoperatif allogreft küçültücü ameliyat / lobektomi yapıldığında oluşabilir.

CLAD: Kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu; FEV₁: 1 saniyede zorlu ekspiratuar hacim.

verildi. Bunun yerine, hastanın bazal FEV₁ değerinden %10 ya da daha düştüğü durumlarda incelemelere başlanması önerildi (66). İlk değer alındıktan sonra fizyolojik anormallikler (yani, FEV₁ değerinde %20 ve daha fazla düşüş) 3 ay devam ederse, CLAD "onaylanır". Bu durumda hastalığın herhangi bir evresinde tedavi edilebilir nedenleri veya tedavi komplikasyonlarını dışlamak için daha fazla araştırmaya izin verilebilir. Enfeksiyon, akut rejeksiyon (hücresel veya antikör aracılı) ve aspirasyon,

Tablo 2: CLAD Evrelemesi (66)

Evre	Spirometri	
CLAD 0	Güncel FEV ₁ >% 80	Bazal FEV ₁
CLAD 1	Güncel FEV ₁ >% 65–80	Bazal FEV ₁
CLAD 2	Güncel FEV ₁ >% 50–65	Bazal FEV ₁
CLAD 3	Güncel FEV ₁ >% 35–50	Bazal FEV ₁
CLAD 4	Güncel FEV ₁ ≤% 35	Bazal FEV ₁

CLAD: Kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu; FEV₁: 1. saniyede zorlu ekspiratuar volüm. CLAD tanısı konulduktan sonra, evreleme FEV₁ değerindeki düşüğe göre referans değer ile karşılaştırılır.

CLAD başlangıcının kesin varlığını ve zamanlamasını teşhis ederken göz önünde bulundurulması gereken tüm ilgili faktörlerdir. Bu faktörler, akut allogreft yaralanması ve bunun devamında CLAD için bilinen risk faktörleridir. Enfeksiyon, rejeksiyon veya aspirasyonun belirlenmesinde CLAD tanısı için klinik olarak uygun tedaviler tamamlanmalıdır. Mevcut durumda bu tür bir tedavi uygulanmayan hastalarda uzun süreli (en az 8 hafta) bir neo-macrolid tedavisi (genellikle azitromisin) önerilir (66). Bu tedaviler, allogreft işlevinde iyileşmeyi başaramazsa veya 3 aydan daha fazla bozulma devam ederse, akut bozulma klinik olarak “ortadan kalkmış” olsa bile, CLAD onaylanabilir (kesin CLAD) (67). CLAD’ın başlangıç tarihi, hastanın bazal FEV₁ değerinin ilk %80 ve altında ölçüldüğü tarih olarak tanımlanır (67,68). Tanım olarak, eğer akciğer fonksiyonu tedaviden sonra hastanın bazal FEV₁ değeri %80 ve üzerinde geri dönerse, CLAD tanısı devam ettirilmez. Bazı durumlarda, CLAD tedavi ile kısmen geri dönüşümlü olabilir, bu da gözlenen greft fonksiyon bozukluğunun kısmen inflamasyondan kaynaklandığını ve sadece kalıcı hasara neden olduğu düşünülen havayoluna veya parankimal/plevral fibrozise bağlı olmadığını gösterir (69). Akut enfeksiyon ve hatta akut rejeksiyon gibi akut bir geri dönüşümlü durum, erken CLAD gelişmesi ile birlikte mevcut olabilir. Bu 2 koşul birbirini dışlayan değil ve tam bir terapi sonunda kalıcı etkilerin net toplamıdır. Bir CLAD teşhisinin kesin olarak tespit edilip edilemeyeceğini belirler (66).

CLAD Fenotipleri

CLAD’ın en yaygın belirtisi BOS olarak adlandırılacak olan bronşiyolitisi obliterans (BO)’ın neden olduğu obstrüksiyon gelişimidir. Kısaca, obstrüksiyon, kalıcı radyolojik pulmoner opasiteler olmadan, **Tablo 3**’te bulunan diğer hava akımı kısıtlılığı işaretleriyle ilişkili, hastanın bazal FEV₁ değeriyle karşılaştırıldığında %20 ve üzerindeki düşüş ile tanımlanır. CLAD hastalarının %30 kadarında bir restriktif kusur gelişir (62,70). Kalıcı radyolojik pulmoner opasitelerin varlığında buna “restriktif aloglog-

raft sendromu" (RAS) denir. RAS (önceden kısıtlayıcı [R] -CLAD olarak adlandırılırdı) fizyolojik olarak şöyle tanımlanır:

- (1) Referans veya bazal değere kıyasla FEV_1 değerinde (FVC de değişiklik olsun ya da olmasın) %20'lik kalıcı bir düşüş;
- (2) Operasyon sonrası en iyi iki FEV_1 ölçümüyle aynı anda veya çok yakın zamanda elde edilen iki ölçümün ortalaması olarak tanımlanan toplam akciğer kapasitesinin (TLC) hastanın bazal değeri ile karşılaştırıldığında %90 ya da altına düşmesi;
- (3) Göğüs görüntülemesinde kalıcı opasite varlığı (akciğer grafisi ve/veya bilgisayarlı tomografi [BT]).

Restrüksiyon, TLC'de hastanın bazal değerine göre %10 ve altındaki bir düşüş ile teşhis edilmelidir. Uygun tedavi uygulamalarına rağmen, restrüktif fizyoloji ve görüntülemelerdeki opasite 3 ay sonra devam ederse, kesin CLAD tanısı RAS fenotipiyle doğrulanır. FEV_1/FVC oranının yorumlanmasındaki bir başka düşme, BOS fenotipinin karışık fenotipe geçtiği zamandır. Bu hastalarda, genellikle FEV_1/FVC oranı da 0.7'nin altında olarak kalır, ancak son BOS spirometresindeki değerden yüksek olabilir. Bu durumda, göğüs görüntülemesinde kalıcı opasite gelişimi ve TLC değerinde %10'luk bir azalma, karışık bir fenotip gelişiminin en iyi göstergeleri olabilir.

Toraks BT, multilobar olabilen opasiteleri (buzlu cam, konsolidasyon, küçük lineer ve retiküler) gösterebilir ve/veya pulmoner ve/veya plevral fibrozis tanısı ile uyumlu, artan plevral kalınlaşmayı gösterebilir. Her ne kadar opasiteler ve bronşektazi bir arada bulunsa da, bazı durumlarda bronşektazi varlığı fibrotik parankimal opasiteler nedeniyle hava yollarındaki traksiyonel değişiklikleri yansıtabilir.

Sonuç olarak, evreleme şu şekilde gerçekleştirilecektir: bir hasta CLAD kriterlerini karşıladığında, CLAD evresi FEV_1 değerindeki düşüş yüzdesine dayanarak değerlendirilecektir, bundan sonra fenotip yukarıda belirtilen kriterlere ve **Tablo 3'e** göre belirtilecektir.

Tüm bu parametreler göz önünde bulundurulup ve bir fenotip atamak için olası çabalar gösterilmesine rağmen, bazı hastaları belirli bir fenotipe dahil etmek zor olabilir. HRCT'de kalıcı opasiteler olan, ancak TLC değerinde düşme olmayan veya HRCT'de opasite olmayan, pulmoner fonksiyonda kombine obstrüktif ve restriktif bir düşüş olan obstrüktif defekti olan bir hasta, bu durumun temsili örnekleridir.

BOS'un altda yatan patolojisinde, fazla miktarda subepitelyal fibröz doku ile erken BO veya lümenin fibrozis nedeniyle obliterasyonu ile geç BO olduğu kabul edilir. RAS patolojisi genellikle geç başlangıçlı, plevral tutulumlu veya plevral tutulum olmadan son dönem pulmoner fibrozise ilerleyen yaygın alveoler hasarıdır (67,72–74). Restriktif bozukluğu olan hastalardan alınan akciğer dokusunun postmortem

Tablo 3: Kronik Akciğer Allogreft Disfonksiyonunun Temel Fenotipleri (66)

Obstruction (FEV ₁ /FVC<0.7) ^a	Restriction (TLC referans değerden %10 düştü) ^b	BT'de ^c opasiteler
BOS	Var	Yok
RAS	Yok	Var
Karışık ^d	Var	Var
Tanımlanmamış ^e	Var	Var
	Var	Yok

BOS: Bronşiyolit obliterans sendromu; CLAD: Kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu; BT: Bilgisayarlı tomografi; FEV₁: 1 saniye içinde zorlu ekspirasyon hacmi; RAS: Restriktif allogreft sendromu; FVC: Zorlu vital kapasite; TLC: Toplam akciğer kapasitesi.

^aObstrüksiyon, FEV₁ değerindeki düşme ile tanımlanır (FEV₁/FVC oranı <0.70)

^bRestrüksiyon, referans TLC'de %10'luk bir azalma olarak tanımlanmaktadır.

^cParankimal opasiteleri ve/veya pulmoner ve/veya plevral fibrozis tanısı ile tutarlı olan ve bronşektazi ile uyumlu hava yolu tabanlı değişikliklerden ziyade kısıtlayıcı fizyolojiye neden olma ihtimalini artıran plevral kalınlaşmayı ifade eder. Her ne kadar opasiteler ve bronşektazi bir arada bulunsa da, bazı durumlarda bronşektazi varlığı fibrotik parankimal opasiteler nedeniyle hava yollarındaki traksiyonel değişiklikleri yansıtabilir.

^dTanımlanmamış, bir BOS fenotipinden bir RAS fenotipine ve tam tersine geçen tüm vakalar eksplant / postortemdeki histopatolojik bulgularla uyumlu olan bu kriterleri karşılayacaktır.

^eTanımsız, kesin CLAD anlamına gelir ancak 2 olası değişken kombinasyonuyla üst panellerde (BOS, RAS veya karışık fenotip) sınıflandırmayı zorlaştırır.

ve eksplant analizi, genel olarak BO ve plevroparankimal veya akciğer parankimi içine dağılmış fibroelastozu (PPFE) gösterir ve nakil olmayan hastalarda görülen parankimal fibrozdan nitelik olarak farklıdır (71,73,74).

CLAD Fenotipinin Teşhisi İçin Araçlar ve Takip Önerileri

CLAD fenotipi, daha önce ana hatları çizilen tanı ölçütleri kullanılarak belirlenir (Tablo 3) ve tedaviye verilen yanıt, ağırlıklı olarak akciğer fonksiyonu ve görüntüleme ile değerlendirilir. FEV₁ değerinde %10 veya altında ilk düşüşü olan özellikle yeni bir tedavi başlamış hastalar iyice araştırılmalı ve 4–6 hafta içinde tekrar değerlendirilmelidir. Spirometri (ATS/ERS standartlarına göre yapılan) her klinik kontrollerinde incelenmelidir (75). SFT bronkodilatör yanıtı yapılırsa obstrüksiyonun diğer (geri dönüşümlü) etiyolojilerini dışlamak için bronkodilatör sonrası FEV₁ değerleri kullanılır. CLAD hastalarının FEV₁ değerleri kendiliğinden yada tedavi sonrası stabil hale gelebilir. Stabil FEV₁ değerine sahip stabil CLAD hastalarında veya FEV₁ değerinde çok yavaş bir düşüş (plato fazı olarak adlandırılır) olan hastalarda akciğer fonksiyonunun en az 3 veya 4 ayda bir ölçülmesi önerilir. Ev tipi spirometri kullanımı, greft fonksiyonundaki erken değişiklikleri ve ne zaman müdahale edileceğini belirlemek

için yararlıdır (76). LuTx hastalarında TLC'nin nakil sonrası 3 ve 6. ayda ve yıllık olarak ölçülmesi önerilmektedir (66). FEV₁ değeri önceki değerlerden %10 veya üzerinde azalırsa TLC ölçümleri de alınmalıdır TLC'yi değerlendirmede "altın standart" teknik, vücut pletismografisidir (77). İlk BT taramaları maksimum 3 mm'lik kesitlerde, kontrast madde içermeyen spirometrisi genellikle optimal olduğunda tüm LuTx hastalarında 6 aylık takipte önerilir. CLAD ilk tanımlandığı zaman hava hapsini ve çeşitli ince opasiteleri daha iyi görselleştirmek için tekrar BT çalışmaları yapılmalıdır. CLAD'ın başlangıcında elde edilen toraks BT'sinden sağ kalımın yanı sıra RAS'ın gelişimini de tahmin edilebileceği gösterilmiştir (78). Ek olarak, göğüs filminde belirgin şekilde (örneğin enfeksiyon, ilaç toksisitesi, rejeksiyon ve malignite) açıklanmayan opasiteler, tekrarlayan bir toraks BT endikasyonudur. Plevral değişiklikler olsun yada olmasın 3 ay devam eden multilobar opasiteler (buzlu cam, konsolidasyon, küçük lineer ve retiküler değişiklikler) CLAD RAS fenotipinin ayırt edici özellikleridir (73).

Transbronşiyal biyopsi ve bronkoalveolar lavaj (BAL), kesin CLAD tanısından önce tedavi edilebilir nedenlerin saptanmasında önemli rol oynamaktadır ve CLAD dışı (**Tablo 1**) nedenlerle açıklanmayan akciğer fonksiyonlarındaki düşüşü araştırmak için tanı sürecinin başında yapılmalıdır. CLAD tanısı konulduktan sonra, bu araştırmaların, CLAD hastalarının takibinde çok az rolü vardır. CLAD tanısı konduktan sonra lenfositik bronşiyolit tespiti, düşük sağkalım, RAS ve BOS gelişimi ile ilişkili kötü prognostik bir göstergedir (79,80). BAL sitolojisinde, nötrofil (%15'ten fazla) veya eozinofili (2 ya da daha fazla) gibi anormalliklerin mevcut olması CLAD'ın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (81,82). Enfeksiyon veya kolonizasyonun yokluğunda, kalıcı BAL nötrofilisi BOS'un başlangıcını işaret edebilir (81). Kanda eozinofili ve yükselmiş C-reaktif protein (CRP) ile korelasyon gösteren BAL'daki eozinofili, bilinmeyen mekanizmalar yoluyla RAS'ın gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Periferik kan eozinofilisi, RAS tanısı konulduktan sonra düşük greft sağkalımı ile de ilişkilidir (79).

CLAD Tedavisi

CLAD için çok az tedavi seçeneği vardır. CLAD'nin etkin farmakolojik tedavisi, çözüm bulunulamamış bir tıbbi ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Retransplantasyon, iyi seçilmiş hastalarda ileri CLAD için tek terapötik seçenek olabilir (83). Ancak, özellikle RAS için retransplantasyon yapılan hastaların postoperatif mortalite oranı yüksektir (84).

CLAD'de (BOS), zararlı yan etkiler ve yararının düşük olması nedeniyle sürekli yüksek doz kortikosteroid uygulamasından kaçınılmalıdır. Diğer seçenekler arasında siklosporin tedavisinin takrolimusa dönüştürülmesi, minimum 8 hafta boyunca

azitromisin kullanılması ve seçilmiş vakalarda tanı koyulmuş gastro-özofageal reflü için funduplikasyon yapılmasıdır (67). RAS için bir tedavi rehberi yoktur. Mevcut klinik çalışmaların ve müdahalelerin etkinliğini kanıtlanamadığından tedavi yönetimi nispeten deneyseldir (73). Bununla birlikte, bazı vaka raporları ve küçük vaka serileri pirfenidon, nintedanib veya alemtuzumab'ın endikasyon dışı kullanımı ile marjinal etkileri (örneğin interstisyel değişiklikler ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesi veya stabilizasyonu) gösterilmiştir (85–88). CLAD (BOS) için diğer tedavi seçenekleri arasında total lenfoid ışınlama (TLI) veya ekstrakorporeal fotoferez (ECP) bulunur (89–93). TLI, çoğunlukla “hızlı düşüşlerde” (tedavi öncesi FEV₁ değeri düşüşü 100 ml/aydan yüksek olanlar) gözlenen BOS ile ilişkili greft fonksiyonundaki düşüş oranını azaltabilir (89,90). Bununla birlikte, ECP ile benzer etkiler, çoğunlukla yavaş ilerleyen FEV₁ değerinde düşüş ve artmış BAL nötrofilisi olan BOS hastalarında görülür. ECP'nin belirgin BAL nötrofilisi olmayan, hızlı bir şekilde düşen BOS hastalarında veya RAS olan hastalarda hastalığın ilerlemesini azaltma olasılığı daha düşüktür (92–94). Azitromisin eklendiği kontrollü olmayan çalışmalar, BOS tanısı konan hastaların önemli bir kısmında FEV₁ değerinin iyileştiğini ve hatta normalleştiğini göstermektedir ve tipik olarak BAL nötrofilisi ile ilişkilendirilir (57–59,95,96). Plasebo kontrollü, randomize bir çalışma, bu sonuçları doğruladı ve birkaç aylık bir tedavi gecikmesinin FEV₁ değerindeki iyileşmeyi olumsuz yönde etkilemediğini gösterdi (97). Her ne kadar etkileriyle ilgili tartışmalar devam etse de eklenti montelukast ile bazı yararlı etkiler, küçük, açık etiketli bir pilot çalışmada ve randomize, plasebo kontrollü, tek merkezli bir çalışmada da bildirilmiştir (98,99).

CLAD İçin Önleyici Tedavi

Spesifik enfeksiyonları hedef alan müdahaleler, respiratory sentiyal virus ile LuTx alıcılarında yapılan randomize bir çalışmada gösterildiği gibi, yeni başlayan veya ilerleyen BOS prevalansını azaltabilir (100). Benzer şekilde, kistik fibroz hastalarında sinüs cerrahisi ve LuTx sonrası günlük burun bakımı, CLAD için potansiyel bir koruyucu önlem olarak savunulmuştur. Her ne kadar böyle bir yaklaşım, post nazal sekresyonların aspirasyonunu önleyebilse ve allogreft enfeksiyonlarını ve kolonizasyonu azaltabilse de, son zamanlarda yapılan randomize bir klinik çalışmanın sonuçları, sağkalımın arttığını veya CLAD insidansının azaldığını gösteremedi (101). Günümüzde, randomize bir klinik çalışmada azitromisin ile sadece profilaktik tedavinin BOS prevalansını anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (102,103). Randomize olmayan çalışmalar, statin almayan hastalara kıyasla statin alan LuTx alıcılarında düşük bir BOS oranının olduğunu ayrıca statin ile tedavi edilen hastalarda BOS prevalansının düşük olması ve LuTx'ten sonra akciğer fonksiyonlarının daha iyi korunması için bir eğilim olduğunu da göstermiştir (104,105).

KAYNAKLAR

1. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Toll AE, 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.
2. Koutsokera A, Levy L, Pal P, Orchanian-Cheff A, Martinu T. Acute Cellular Rejection: Is It Still Relevant? *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 181-98.
3. Mangi AA, Mason DP, Nowicki ER, Batizy LH, Murthy SC, et al. Predictors of acute rejection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1754-62.
4. Hsiao HM, Scozzi D, Gauthier JM, Kreisel D. Mechanisms of graft rejection after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017; 22: 29-35.
5. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.
6. Girnita DM, Burckart G, Zeevi A. Effect of cytokine and pharmacogenomic genetic polymorphisms in transplantation. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 614-25.
7. Abboudi H, Macphee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharm Genomics Pers Med* 2012; 5: 63-72.
8. Zych B, García Sáez D, Sabashnikov A, De Robertis F, Amrani M, Bahrami T, et al. Lung transplantation from donors out side standard acceptability criteria are they really marginal? *Transpl Int* 2014; 27: 1183-91.
9. Roux A, Mourin G, Fastenackels S, Almeida JR, Iglesias MC, Boyd A, et al. CMV driven CD8(+) T-cell activation is associated with acute rejection in lung transplantation. *Clin Immunol* 2013; 148: 16-26.
10. Shields RK, Clancy CJ, Mincez LR, Kwak EJ, Silveira FP, Abdel Massih RC, et al. *Staphylococcus aureus* infections in the early period after lung transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 1199-206.
11. Glanville AR, Gencay M, Tamm M, Chhajer P, Plit M, Hopkins P, et al. Chlamydia pneumoniae infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 131-6.
12. Solé A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P; Valencia Lung Transplant Group. Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 359-65.
13. Hathorn KE, Chan WW, Lo WK. Role of gastroesophageal reflux disease in lung transplantation. *World J Transplant* 2017; 7: 103-16.
14. Benzimra M, Calligaro GL, Glanville AR. Acute rejection. *J Thorac Dis* 2017; 9: 5440-57.
15. Gordon IO, Bhorade S, Vigneswaran WT, Garrity ER, Husain AN. SaLUTaRy: survey of lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 972-9.
16. Kundu S, Herman SJ, Larhs A, Rappaport DC, Weisbrod GL, Maurer J, et al. Correlation of chest radiographic findings with biopsy-proven acute lung rejection. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 178-84.
17. Park CH, Paik HC, Haam SJ, Lim BJ, Byun MK, Shin JA, et al. HRCT features of acute rejection in patients with bilateral lung transplantation: the usefulness of lesion distribution. *Transplant Proc* 2014; 46: 1511-6.
18. Bjørtuft O, Johansen B, Boe J, Foerster A, Holter E, Geiran O. facilitates early detection of rejection in single lung transplant recipients with emphysema. *Eur Respir J* 1993; 6: 705-8.
19. Otulana BA, Higenbottam T, Ferrari L, Scott J, Igboaka G, Wallwork J. The use of home spirom-

- etry in detecting acute lung rejection and infection following heart-lung transplantation. *Chest* 1990; 97: 353-7.
20. Van Muylem A, Mélot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax* 1997; 52: 643-7.
 21. Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH, Yousem SA, Williams PA, Keenan RJ, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2037-43.
 22. Hasegawa T, Iacono AT, Yousem SA. The anatomic distribution of acute cellular rejection in the allograft lung. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1529-31.
 23. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, Berry GJ, Boehler A, Burke MM, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1229-42.
 24. Hopkins PM, Aboyoum CL, Chhajed PN, Malouf MA, Plit ML, Rainer SP, et al. Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *ARJ Heart Lung Transplant* 2002; 21: 1062-7.
 25. Roden AC, Kern RM, Aubry MC, Jenkins SM, Yi ES, Scott JP, et al. Transbronchial cryobiopsies in the evaluation of lung allografts: do the benefit outweigh the risks? *Arch Pathol Lab Med* 2015; 140: 303-11.
 26. Montero MA, de Gracia J, Culebras Amigo M, Mugnier J, Álvarez A, Berastegui C, et al. The role of transbronchial cryobiopsy in lung transplantation. *Histopathology* 2018; 73: 593-600.
 27. Roden AC, Aisner DL, Allen TC, Aubry MC, Barrios RJ, Beasley MB, et al. Diagnosis of Acute Cellular Rejection and Antibody-Mediated Rejection on Lung Transplant Biopsies: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 437-44.
 28. Chan CC, Abi-Saleh WJ, Arroliga AC, Stillwell PC, Kirby TJ, Gordon SM, et al. Diagnostic yield and therapeutic impact of flexible bronchoscopy in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 196-205.
 29. McWilliams TJ, Williams TJ, Whitford HM, Snell GI. Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1203-9.
 30. Arcasoy SM, Berry G, Marboe CC, Tazelaar HD, Zamora MR, Wolters HJ, et al. Pathologic interpretation of transbronchial biopsy for acute rejection of lung allograft is highly variable. *Am J Transplant* 2011; 11: 320-8.
 31. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients. An analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 1992; 102: 1049-54.
 32. Yousem SA, Martin T, Paradis IL, Keenan R, Griffith BP. Can immunohistological analysis of transbronchial biopsy specimens predict responder status in early acute rejection of lung allografts? *Hum Pathol* 1994; 25: 525-9.
 33. Hwang DM, Yousem SA. Approach to a lung transplant biopsy. *J Clin Pathol* 2010; 63: 38-46.
 34. Hibberd PL, Tolkoff-Rubin NE, Conti D, Stuart F, Thistlethwaite JR, Neylan JF, et al. Preemptive ganciclovir therapy to prevent cytomegalovirus disease in cytomegalovirus antibody-positive renal transplant recipients. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 18.
 35. Fuehner T, Simon A, Dierich M, Dewall C, Laenger F, Pletz MW, et al. Indicators for steroid response in biopsy proven acute graft rejection after lung transplantation. *Respir Med* 2009; 103: 1114-21.
 36. Ensor CR, Rihtarchik LC, Morrell MR, Hayanga JW, Lichvar AB, Pilewski JM, et al. Rescue alemtuzumab for refractory acute cellular rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Clin Transplant* 2017; 31: 31.

37. Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, Niedermayer J, Knoop C, Glanville A, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1126-32.
38. Vitulo P, Oggionni T, Cascina A, Arbustini E, D'Armini AM, Rinaldi M, et al. Efficacy of tacrolimus rescue therapy in refractory acute rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 435-9.
39. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, Steele MP, Garantziotis S, Eu PC, et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7: 2802-8.
40. Hachem R. Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1: 157-61.
41. Westall GP, Snell GI. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: fable, spin, or fact? *Transplantation* 2014; 98: 927-30.
42. Glanville AR. Antibody-mediated rejection in lung transplantation: myth or reality? *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 395-400.
43. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 397-406.
44. Baldwin WM 3rd, Kasper EK, Zachary AA, Wasowska BA, Rodriguez ER. Beyond C4d: other complement-related diagnostic approaches to antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2004; 4: 311-8.
45. Wallace WD, Weigt SS, Farver CF. Update on pathology of antibody-mediated rejection in the lung allograft. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 303-8.
46. Appel JZ 3rd, Hartwig MG, Cantu E 3rd, Palmer SM, Reinsmoen NL, Davis RD. of flow cytometry to define unacceptable HLA antigens in lung transplant recipients with HLA-specific antibodies. *Transplantation* 2006; 81: 1049-57.
47. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008; 17: S41-7.
48. Berry G, Burke M, Andersen C, Angelini A, Bruneval P, Calabrese F, et al. Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection: 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 14-21.
49. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S1-155.
50. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14: 255-71.
51. McManigle W, Pavlisko EN, Martinu T. Acute cellular and antibody-mediated allograft rejection. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 320-35.
52. Bansal SB. Rituximab use in late antibody-mediated rejection. *Indian J Nephrol* 2016; 26: 315-6.
53. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431-40.
54. Locke JE, Magro CM, Singer AL, Segev DL, Haas M, Hillel AT, et al. The use of antibody to complement protein C5 for salvage treatment of severe antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009; 9: 231-5.

55. Yeung MY, Gabardi S, Sayegh MH. Use 339-52 of polyclonal/monoclonal antibody therapies in transplantation. *Expert Opin Biol Ther* 2017; 17: 339-52.
56. Cooper JD, Billingham M, Egan T, Hertz MI, Higenbottam T, Lynch J, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 713-6.
57. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, Conte JV, Yang SC, Orens JB. Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 121-5.
58. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 566-70.
59. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 36-41.
60. Vanaudenaerde BM, Meyts I, Vos R, Geudens N, De Wever W, Verbeken EK, et al. A dichotomy in bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation revealed by azithromycin therapy. *Eur Respir J* 2008; 32: 832-43.
61. 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.
62. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 735-42.
63. Glanville AR. Bronchoscopic monitoring after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 208-21.
64. Glanville AR. CLAD: does the emperor have new clothes? *Am J Transplant* 2014; 14: 2681-2.
65. Glanville AR. Physiology of chronic lung allograft dysfunction: back to the future? *Eur Respir J* 2017; 49: 1700187.
66. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, Fisher AJ, Calabrese F, Corris PA, et al. Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 493-503.
67. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, et al. ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479-503.
68. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, Egan JJ, Frost A, Hertz M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
69. Sato M, Hwang DM, Waddell TK, Singer LG, Keshavjee S. Progression pattern of restrictive allograft syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 23-30.
70. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, De Wever W, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, et al. Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 2011; 92: 703-8.
71. Sato M, Hwang DM, Ohmori-Matsuda K, Chaparro C, Waddell TK, Singer LG, et al. Revisiting the pathologic finding of diffuse alveolar damage after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 354-63.
72. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, Finlen Copeland CA, Reynolds JM, Snyder LD, et al. Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 159-66.
73. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J, et al. Chronic lung al-

- lograft dysfunction: definition and update of restrictive allograft syndrome consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT. J Heart Lung Transplant 2019; 38: 483-92.*
74. Ofek E, Sato M, Saito T, Wagnetz U, Roberts HC, Chaparro C, et al. Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis. *Mod Pathol 2013; 26: 350-6.*
 75. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J 2005; 26: 319-38.*
 76. de Wall C, Sabine D, Gregor W, Mark G, Axel H, Thomas F, et al. Home spirometry as early detector of azithromycin refractory bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *Respir Med 2014; 108: 405-12.*
 77. Garfield JL, Marchetti N, Gaughan JP, Steiner RM, Criner GJ. Total lung capacity by plethysmography and high-resolution computed tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 119-2.*
 78. Dettmer S, Shin HO, Vogel-Claussen J, Westphal M, Haverich A, Warnecke G, et al. CT at onset of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant patients predicts development of the restrictive phenotype and survival. *Eur J Radiol 2017; 94: 78-84.*
 79. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Dubbeldam A, De Wever W, et al. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant 2016; 35: 1078-84.*
 80. Greenland JR, Jones KD, Hays SR, Golden JA, Urisman A, Jewell NP, et al. Association of large-airway lymphocytic bronchitis with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 417-23.*
 81. Neurohr C, Huppmann P, Samweber B, Leuschner S, Zimmermann G, Leuchte H, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage neutrophilia in stable lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant 2009; 28: 468-74.*
 82. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, van Raemdonck DE, Vanaudenaerde BM, Verleden GM, et al. Elevated bronchoalveolar lavage eosinophilia correlates with poor outcome after lung transplantation. *Transplantation 2014; 97: 83-9.*
 83. Halloran K, Aversa M, Tinckam K, Martinu T, Binnie M, Chaparro C, et al. Comprehensive outcomes after lung retransplantation: a single-center review. *Clin Transplant 2018; 32: e13281.*
 84. Verleden SE, Todd JL, Sato M, Palmer SM, Martinu T, Pavlisko EN, et al. Impact of CLAD phenotype on survival after lung retransplantation: a multicenter study. *Am J Transplant 2015; 15: 2223-30.*
 85. Vos R, Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Yserbyt J, Dupont LJ, et al. Pirfenidone: a potential new therapy for restrictive allograft syndrome? *Am J Transplant 2013; 13: 3035-40.*
 86. Vos R, Wuyts WA, Gheysens O, Goffin KE, Schaevers V, Verleden SE, et al. Pirfenidone in restrictive allograft syndrome after lung transplantation: A case series. *Am J Transplant. 2018; 18: 3045-59.*
 87. Suhling H, Bollmann B, Gottlieb J. Nintedanib in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant 2016; 35: 939-40.*
 88. Kohno M, Perch M, Andersen E, Carlsen J, Andersen CB, Iversen M. Treatment of intractable interstitial lung injury with alemtuzumab after lung transplantation. *Transplant Proc 2011; 43: 1868-70.*
 89. Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, Parry G, Dark JH, Corris PA. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant 2005; 5: 537-43.*
 90. Verleden GM, Lievens Y, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, De Vleeschauwer SI, Vos R, et al. Effi-

- cacy of total lymphoid irradiation in zithromycin nonresponsive chronic allograft rejection after lung transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 1816-20.
91. Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction—bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: a systematic review. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 921-33.
 92. Yung GL, Craig V. Lung transplantation and extracorporeal photopheresis: the answer to bronchiolitis obliterans? *Transfus Apher Sci* 2015; 52: 162-6.
 93. Greer M, Dierich M, De Wall C, Suhling H, Rademacher J, Welte T, et al. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant* 2013; 13: 911-8.
 94. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 772-5.
 95. Verleden GM, Dupont LJ. Azithromycin therapy for patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1465-7.
 96. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, Trulock EP, Chakinala MM, Yusef RD, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 531-7.
 97. Corris PA, Ryan VA, Small T, Lordan J, Fisher AJ, Meachery G, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax* 2015; 70: 442-50.
 98. Verleden GM, Verleden SE, Vos R, De Vleeschauwer SI, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, et al. Montelukast for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation: a pilot study. *Transpl Int* 2011; 24: 651-6.
 99. Ruttens D, Verleden SE, Demeyer H, Van Raemdonck DE, Yserbyt J, Dupont LJ, et al. A proof of concept: addition of montelukast compared to placebo for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *PLoS One* 2018; 13: e0193564.
 100. Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, Musk AW, Sommerwerk U, Dilling D, et al. ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 213-21.
 101. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of sinus surgery on pseudomonas airway colonization, bronchiolitis obliterans syndrome and survival in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Respiration* 2013; 86: 25-31.
 102. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, De Vleeschauwer SI, Willems-Widyastuti A, Van Raemdonck DE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011; 37: 164-72.
 103. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, Somers J, et al. Prophylactic azithromycin therapy after lung transplantation: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 254-61.
 104. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1271-8.
 105. Li Y, Gottlieb J, Ma D, Kuehn C, Strueber M, Welte T, et al. Graft-protective effects of the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after lung transplantation: a propensity score analysis with 23 years of follow-up. *Transplantation* 2011; 92: 486-92.

Akciğer Nakli Alıcısında Uzun Dönem Takip ve Medikal Komplikasyonlar

Sinan Türkkan
Fatmanur Çelik Başaran
Nilgün Yılmaz Demirci
Erdal Yekeler

Akciğer Nakli Alıcısında Uzun Dönem Takip

Akciğer nakli; maksimal medikal ve cerrahi tedaviye rağmen sonuç alınamayan terminal dönem akciğer parankim hastalıklarında ve bazı pulmoner vasküler yatak hastalıklarında sağ kalım avantajı sağlayan, yaşam kalitesini artıran tek radikal cerrahi tedavi şeklidir. Akciğer nakli sonrası enfeksiyon ve rejeksiyon epizodları diğer solid organ transplantasyonlarına (SOT) göre daha fazla yer tutar. Gerek akciğerin dışı açık bir organ olması nedeniyle enfeksiyöz ajanlara ve dolayısıyla immünolojik hadiselerle açık olması, gerek operasyonun teknik özellikleri (denerve akciğer, öksürük refleksinin ortadan kalması, lenf drenajının bozulması, arteryal kanlanma olmaması ve bu sebeple anastomoz alanında beslenme bozukluğu oluşması) ve gerekse de akciğerin immünojenik yapısı bunda etkilidir (1). Bu nedenle per-operatif dönemde güçlü anti-enfektif tedaviler verilip (antibiyotik, Cytomegalovirus (CMV) profilaksisi, mantar profilaksisi) idame immünsüpresif tedavide de diğer SOT'a nazaran daha yüksek immünsüpresif ilaç düzeyleri hedeflenmektedir.

Akciğer nakli sonrası takipte dikkat edilmesi gereken hususları şu şekilde özetleyebiliriz:

1. Greft fonksiyonunun takibi
 - Solunum Fonksiyon Testi (SFT) (özellikle maksimal FEV₁) takibi
 - Anastomoz ve bronş ağacı kontrolü
 - Rejeksiyon takibi, immünsüpresif ilaç düzeyi takibi

2. Enfeksiyon kontrolü
 - Non-spesifik enfeksiyon kontrol ve takibi
 - Tüberküloz-mantar enfeksiyonu kontrol ve takibi
 - CMV takibi
 - Epstein-Barr virus (EBV) takibi
3. İlaçların metabolik yan etkilerinin takibi
 - Böbrek fonksiyonları ve elektrolit bozuklukları
 - Endokrin fonksiyonların takibi (Diabetes Mellitus, obesite, osteoporoz)
 - Kardiyovasküler etkiler (Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, Koroner arter hastalığı)
 - Hematolojik etkiler (anemi, nötropeni)
 - Kas iskelet sistemi kontrolü
 - Göz komplikasyonları
4. Malignite takibi

Solunum Fonksiyon Testleri Takibi

Kendi klinik tecrübemizde, hastanede yattığı süre içinde hastalarımıza ilaç kullanımı ve bundan sonraki yaşamında dikkat etmesi gerekli hususlar hakkında bilgi ve eğitim verilmektedir. Takipte en çok öne çıkan konu greft fonksiyonudur. SFT takibi ile hastaların FEV₁ düzeyinin takibine ilk 1 aydan sonra (genelde 6. haftadan sonra) başlanır. Hastanın FEV₁ düzeyinde görülen azalma greftle ilgili sıkıntılar olabileceği yönünde klinisyeni uyarıcı olup daha dikkatli bir incelemeye yönlendirebilir. Hastalar genelde ilk 1 yıl içinde maksimum FEV₁ değerlerine ulaşırlar ve bu değerden >%10 düşüşler greft sorunları açısından (akut hücreli rejeksiyon, kronik rejeksiyon [Kronik Allograft Akciğer Disfonksiyonu (CLAD)], bronşiyal stenoz, enfeksiyonlar..) uyarıcı olmaktadır (2). FEF %25–75 değerleri ise akut rejeksiyon ve CLAD hakkında daha erken fikir verebilir (3). Kontroller sırasında yapılacak 6 dakika yürüme testindeki (6DYT) artış ve azalmalar da greft fonksiyonlarını göstermenin yanında asıl olarak kas gücü hakkında bilgi vermektedir (1).

Bronkoskopik Takip

Nakil sonrası, cerrahi teknik nedeniyle öksürük refleksi, lenfatik drenaj, mukosilyer temizleme sistemi ve sinir iletişi bozulur. Bu da özellikle ilk birkaç hafta sekresyon birikimi problemi oluşturur. Bu nedenle nakil sonrası ilk günler hastalara sık bronkopskopi yapılarak bronş ağacı temizlenmektedir. Kontrol bronkoskopilerin bir başka

avantajı da genelde ilk 1 yılda oluşan anastomoz ve havayolu komplikasyonlarının (nekroz, dehisens, stenoz, granülasyon dokusu, vanishing bronş, trakeabronşiyal aspergillozis) erken yakalanabilmesidir. Minimal invaziv bir yöntem olan bronkoskopi ile havayolu lavaj örnekleme ve parankim örnekleme yapılabilmesi de bir başka avantajdır (1). Bronş lavajı örneklerinde mikrobiyolojik (bakteri, CMV, mantar) incelemeler yapılır, transbronşiyal biyopsi örneklerinde rejeksiyon olup olmadığı kontrol edilir. Semptom ve bulgu olmaksızın birçok merkez tarafından 1, 3, 6 ve 12. aylarda kontrol bronkoskopisi ve parankim biyopsileri yapılmakta ise de bazı merkezler endike olduğu durumlarda bronkoskopi ve biyopsi yapmayı tercih etmektedir (4). Bununla birlikte endikasyon durumu olmadan yapılmış kontrol biyopsilerinde azımsanmayacak oranda, tedavi gerektiren rejeksiyon bulguları saptandığını bildiren yayınlar vardır (5).

Kendi kliniğimizde nakil sonrası yoğun bakım sürecinde bronşiyal temizlik ve havayolu-anastomoz kontrolü için sık bronkoskopik takip yapılmakta, sonrasında ise 3, 6, 12 ve 18. aylarda kontrol bronkoskopisi ve biyopsisi uygulanmaktadır. İkinci yıldan sonra ise semptom ve bulgulara göre bronkoskopi kararı verilmektedir.

Rutin Kontrol Programı

Organ nakilleri, özelde de akciğer nakli, birkaç immünsüpresif ilacın berabere kullanıldığı ve netice olarak bazı klinik morbiditeleri yanında barındıran durumlardır. Hastalar son dönem akciğer yetmezliğinden kurtulup hayat kalitesi ve yaşam süresi açısından kazançlı çıkmalarına rağmen immünsüpresifler, antibiyotik, antiviral ve anti-fungal ilaçlar gibi birçok ilacın etki ve yan etkisine maruz kalmaktadırlar. Nakil sonrası takip işi esas olarak yan etkileri en az olacak en uygun dozda immünsüpresif kullanarak bu ilaçların meydana getirdiği morbiditeleri azaltmak ve yan etki gelişmişse erken teşhis edip tedavisini başlamak (1). Hastaların kullandığı immünsüpresif ilaç düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilip nakil sonrası zamana göre beklenen ilaç düzeyleri elde edilmeye çalışılır. İmmünsüpresif ilaç düzeylerinin çok yükselmesi yan etki sıklığını artırırken, düşmüş olması da rejeksiyon riskini artıracaktır. Rutin olarak hemogram ve biyokimya kontrolleri ile immünsüpresif ilaçların ve diğer tedavilerin en sık görülen yan etkileri takip edilir. Antimetabolit ilaçlar, ko-trimaksazol, valgansiklovir gibi ilaçların yaptığı kemik iliği süpresyonu tam kan tablosu ile takip edilir. Kalsinörin İnhibitörlerinin (CNI) en iyi bilinen yan etkilerinden biri olan nefrotoksisite her kontrolde takip edilmeli, gerekirse nefrotoksik etkisi olmayan mammalian Target Of Rapamycin inhibitörlerine (mTORi) geçiş yapılmalıdır (6).

İmmünsüpresif ilaçların diyabetojenik ve hipertansif etkileri gerek evde, gerekse klinikte spot kan şekeri ve tansiyon takibi yapılarak takip edilmeli, 3 aylık aralıklarla

bakılacak HbA1C ile şeker regülasyonundan emin olunmalıdır. Yine CNI, mTORi ve kortikosteroidlerin ortak yan etkisi olan serum lipitlerindeki (total kolesterol, trigliserid) yükselmeler 3–6 ay ara ile takip edilip gereğinde uygun tedaviler başlanmalıdır. Her vizitte ülser-reflü semptomları sorgulanıp önlemler alınmalı, gereğinde endoskopi ve özefagus pH monitorizasyonu ile tanıya gidilmelidir. Yıllık kemik dansitometri ölçümleri ile ilaca bağlı osteoporoz-osteopeni takip edilmeli gerekli tedavilerle daha büyük komplikasyonlar önlenmelidir. İlaçların gözde oluşturacağı komplikasyonlar unutulmamalı, yıllık göz muayeneleri ile kontrol edilmelidir (7).

Rejeksiyon riski daha çok ilk yıl yüksek olduğundan, immünsüpresif ilaç düzeyleri ilk 1 yıl yüksek tutulmaktadır. Dolayısıyla ilk bir yılda CMV-PCR ve EBV-PCR bakılarak viral yük kontrolü önem kazanmaktadır. Günümüzde rutin olarak birçok merkez CMV'ye karşı profilaksi uyguladığından viral yük artışı genelde kemoprofilaksi kesilmesi sonrası ilk 3 ay içinde daha fazla görülmektedir. Yine EBV reaktivasyonundan kaynaklanan lenfomaların (post transplant lenfoproliferatif hastalık [PTLD]) da çoğunluğu ilk bir yılda ortaya çıktığı için viral yük takibinin önemi daha da artmaktadır (8).

Malignite Kontrolü

İmmünsüpresif ilaçların ortak yan etkisi maligniteye yatkınlık oluşturmasıdır. En sık cilt maligniteleri görülmesi nedeniyle hastaların bu konuda uyanık olmaları önerilmekte ve vücutlarında herhangi bir lezyon gördüklerinde hemen cildiye hekimine başvurmaları söylenmektedir. İlk yıl içinde en sık PTLD görülür ve ilk yıl görülen PTLD en sık toraks yerleşimlidir (9). Hem rejeksiyon, hem enfeksiyon hem de PTLD gibi malignitelerin en sık ilk yılda karşımıza çıkması nedeniyle erken teşhis amacıyla 3, 6 ve 12. aylarda, sonrasında da gereğinde veya yıllık kontrollerde toraks tomografisi kontrolü yapılmaktadır. Yine yıllık olarak hastaların gastrointestinal sistem, ürolojik, jinekolojik sistem ve meme muayeneleri yapılır.

Sonuç olarak;

Akciğer nakli sonrası hasta takibinde sadece greft fonksiyonu takibi değil, bunun yanında enfeksiyondan maligniteye, renal fonksiyon bozukluklarından endokrin bozukluklara birçok sıkıntıyı zamanında tesbit edip önleyici ve tedavi edici önlemler almak gerektir.

Biz de kendi kliniğimizde zamanla sıklığı azalacak şekilde takip ve kontrol programı uygulamaktayız. İlk başlarda birkaç gün aralıklı olan takipler zaman içinde seyrekleştirilip 1. yılın sonundan itibaren üçer aylık aralarla yapılmaktadır. Zamanla hastaların kullandığı ilaçlar ve immünsüpresif dozların azaltılması takip sıklığının azalmasında önemli olmakla birlikte hastaların uyum sürecinin gözlemlenmesi de takip sıklığını belirlemek için önemli bir sebeptir.

Akciğer Nakli Sonrası Komplikasyonlar

Endokrin Komplikasyonlar

Diyabetes Mellitus (DM)

Nakil sonrası gelişen DM en önemli medikal komplikasyonlardan biridir. İnsidansı yaş, santral obesite, yüksek doz immünsüpresif ilaç kullanımı, magnezyum eksikliği, viral enfeksiyonlar (CMV ve HCV) ile doğru orantılı olarak artış göstermektedir (10).

Akciğer nakli sonrası farklı çalışmalarda hastaların %20–40 kadarında DM geliştiği vurgulanmış olup ISHLT (International society for Heart and Lung Transplantation) verileri de 5 yılın sonunda %30 civarı hastada DM saptandığını belirtmiştir (11–14). Nakil sonrası kullanılan ilaçlardan kortikosteroidler, CNI (takrolimus, siklosporin A) ve daha az oranda da mTOR inhibitörleri (everolimus, sirolimus) post-transplant DM'den (PTDM) sorumlu tutulurken antimetabolitlerin (mikofenolat mofetil) böyle bir etkisi belirtilmemiştir (10). CNI'nin ortak yan etkisi olan hipomagnezeminin PTDM gelişimini tetiklediği ve replasmanın bu riski önlemediği gösterilmiştir (15,16). Hem pre-transplant DM varlığı hem de PTDM akciğer nakli alıcılarında artmış mortalite ile ilişkilendirildiğinden glisemi kontrolü ve tedavisi önemlidir (17).

Tedavide amaç kardiyovasküler riskleri azaltmak değildir. Bilindiği gibi hipergliseminin kardiyovasküler etkileri 10–15 yıl sonra belirginleşmektedir. Bu nedenle hipoglisemi de yapmayacak şekilde şeker regülasyonu planlanmalıdır. Erken dönemde (ilk 3 ay) insülin tercih edilir. Uzun dönemde de hasta bazlı karar verilip insülin tercih edilebileceği gibi böbrek nakli hastalarında güvenli bulunan pioglitazon ve bazı dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri (DPP4) (sitagliptin ve vildagliptin gibi) de tercih edilebilir. Metformin ve SGLT2 (sodyum/glukoz kotransporter 2) inhibitörü empagliflozinin SOT alıcılarında kullanılabilirliği hakkında yeterli veri yoktur (10).

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyon (HT)

Akciğer nakil alıcılarında, yıllar geçtikçe artan HT prevalansı görülmektedir. Yani immünsüpresiflere maruziyet süresi uzadıkça HT prevalansı da artmaktadır. Bu durumdan çoğunlukla sorumlu tutulan ilaçlar CNI ve kortikosteroidlerdir. Günümüzde en çok tercih edilen CNI olan takrolimusun HT geliştirmedeki etkisinin siklosporine göre daha az olduğu bilinmektedir (18,19). ISHLT 2011 verilerine göre 1 yılın sonunda %52, 5 yılın sonunda %83 hastada HT gelişmektedir (19). Silverborn ve ark. nın çalışmasında ise yeni oluşan HT prevalansı 1, 3, 5 ve 7. yıllarda sırasıyla %45, %65, %67 ve %72 saptanmıştır (20). Yirmi yıldan uzun sağkalım süresi olan hastalarla yapılan bir çalışmada ise hastaların %90.5'inin HT tedavisi aldığı bildirilmiş

olup hastaların median süre olarak 4.1 yıl (0.1–17.5 yıl) süreyle tedaviyi kullandıkları belirtilmiştir (21). Bazı kalsiyum kanal blokerleri (KKB) hariç çoğu antihipertansif ilacın SOT sonrası kullanımı güvenlidir. Dihidropiridin grubu KKB kullanımının CNI seviyelerinde önemli değişme yapmadığı ve güvenli olduğu bildirilmesine rağmen, diltiazemin siklosporin A ile birlikte kullanımının siklosporinin kan konsantrasyonunda %20'lere varan azalmalar yaptığı bilinmektedir (22).

Hiperkolesterolemi/Hipertrigliseridemi

Akciğer nakli sonrası 5 yıldan itibaren hastaların %50 kadarında hiperlipidemi saptanmaktadır (20). Hiperlipideminin yaygın olması kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlanmıştır (23). İlaçlardan kortikosteroidler, CNI (siklosporin A, takrolimus) ve mTOR inhibitörleri sorumlu tutulmaktadır. Siklosporin A'nın takrolimusa göre daha fazla total kolesterol düzeyini artırdığı, mTOR inhibitörünün de trigliserid düzeyine etki ettiği bilinmektedir (24–26). Yaş, kilo alımı, DM gibi faktörler de bu süreçte katkıda bulunmaktadır (24). Üç yıldan sonraki ölümlerin %10'undan azı kardiyovasküler nedenlerle oluşmasına rağmen tedavide kullanılan statinlerin, antiinflamatuar ve immünmodülatör etkileri ile de CLAD'ı engelleyerek daha uzun sağkalım oluşturduğu düşünülmektedir (27). Tedavide, kilo verme ve glisemi kontrolünün önemini de unutulmamalıdır. İleri hipertrigliseridemi olgularında plazmaferez de alternatif tedavi seçeneğidir (26). SOT alıcılarında statin kullanımında en çok korkulan, immünsüpresiflerle etkileşerek rabdomiyolize yol açmalarıdır. Rosuvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve pravastatin gibi statinlerin siklosporin A, takrolimus ve sirolimus-everolimus gibi sık kullanılan immünsüpresiflerin ilaç düzeyini etkilemedikleri gösterildiğinden kullanımlarının güvenli olduğu belirtilmiştir (28).

Venöz Tromboembolizm (VTE)

VTE, ekstremitelerdeki derin vena trombozu ve/veya pulmoner tromboemboli (PTE) vakalarını kapsamaktadır. İmmobil hastalarda ve majör cerrahiler sonrası gelişen çok iyi bilinen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Akciğer nakli sonrası ise değişen oranlarda (%9–64) VTE bildirilmiştir ve bunlarda bildirilen PTE oranı %1.7–15.3 oranında değişmektedir (29). Nakil sonrası geçen süre, hiperkoagülabilité durumu, VTE öyküsü olması, ileri yaş, DM, pnömoni, kardiyopulmoner by-pass, sirolimus kullanımı, santral venöz kateter varlığı, LAS (lung allocation score) skoru, yoğun bakımda kalış süresi ve Ekstrakorporal membran oksijenizasyonu (ECMO) kullanımı gibi durumların VTE için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. VTE klasik olarak alt ekstremitenin derin venleriyle ilişkili olarak bilinmekle birlikte santral venöz kateteri bulunan hastalarda üst ekstremitelerde de tromboz görülebilmektedir. Bu tür hastalarda, üst

ekstremitelerinde inceleme de unutulmamalıdır (30–35). Alıcının İPF tanısı ile nakil olmuş olması VTE için bir başka risk faktörüdür (36,37). Akciğer nakli sonrası VTE önemli bir mortalite etkenidir. Özellikle ilk 1 ayda gelişen VTE'nin mortalitede daha etkili olduğu saptanmıştır. Basit ve uygulaması kolay koruyucu önlem ve tedavilere riayet etmekle önemli sonuçları olan bu klinik durumdan kaçış mümkündür (36–38).

Aritmiler

Atriyal aritmiler erken post operatif dönemde sıkça karşılaşılan komplikasyonlardan olup (%25–35) donör pulmoner venleri ile alıcı atriyumunun birbiri ile anostomozu ile oluşan patolojik mikro-reentry mekanizmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Antiaritmik tedavilere ve kardiyoversiyona genellikle iyi cevap verir ve birkaç haftalık antiaritmik tedavi sonrası genelde tekrar riski olmadan antiaritmik tedavi sonlandırılır. Anti aritmik ilaçlardan da diltiazem, metoprolol, amiodoran tercih edilebilir (39).

Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Nakil sonrası gelişen birçok ko-morbiditenin (hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM, renal fonksiyon bozukluğu..) zaten KAH için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bütün bunlar da göz önünde bulundurulduğunda KAH nedeniyle alıcıların sıkıntı içinde olacağı düşünülürken, daha önce koroner arterlere girişimsel işlem yapılmamış asemptomatik KAH bulguları olan akciğer nakli alıcılarının sadece %6'sında girişimsel işlem gereksinimi olması da dikkat çekicidir. Yaş, atriyal fibrilasyon ve İPF tanılı alıcılar KAH için risk sahibidirler (39,40).

Renal Komplikasyonlar

Post-transplant renal disfonksiyon gelişimi, pre-transplant renal kapasite, transplante edilen organ, intra operatif ve erken post operatif süreç ve verilen immünsüpresifler gibi birçok belirteç tarafından belirlenir. Uzun dönemde bu durumdan asıl sorumlu tutulan CNI (siklosporin ve takrolimus) tedavisinin böbreklerde yaptığı histopatolojik değişikliklerdir. Yapılan çalışmalarda takrolimusun siklosporine göre daha az nefrotoksik olduğu görülmüştür (41). Nakil sonrası akut böbrek yetmezliği (ABY) önemli ve sık görülen bir komplikasyon olup, hastaların 2/3'üne yakını etkilemektedir ve bunların %5–8 kadarının erken dönemde hemodiyaliz (HD) ihtiyacı doğmaktadır. Hastanın yüksek LAS puanı olması, mPAB >35 mmHg, KOAH dışı diğer endikasyonlarla nakil yapılması, re-transplantasyon vakası olması, bazal kreatinin değerinin yüksek oluşu, nakil öncesi dönemde ECMO veya mekanik ventilasyon takibi ile ameliyata alınması ve uzamış kardiyopulmoner by-pass süresi gibi belirteçler post operatif erken dönemdeki süreçte ABY'nden sorumlu tutulmuştur (42–44).

ABY tedavisinde aralıklı HD ve Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) tercih edilebilir. Her iki tedavinin nakil hastalarında birbirine karşı üstünlüğünü gösteren bir çalışma olmamasına rağmen, CRRT hastanın volüm tedavisini ayarlama da daha yakın takip imkânı sağlaması ile avantajlı görünmektedir. Ancak tabii ki, hastanın hemodinamik durumu imkanların erişilebilirliği ve klinik tecrübeye göre seçim yapılmalıdır. CRRT tercih edildiğinde en önemli komplikasyonu olan hipofosfatemi takibi unutulmamalıdır (45). Post operatif ABY, uzamış hastane yatışı ve artmış kısa ve uzun dönem mortalite ile birlikte kronik böbrek yetmezliği için de bir risk faktörüdür (46). ABD’de 1990–2000 yılları arasında non-renal transplantasyon yapılmış yaklaşık 70 bin hasta ile yapılmış bir araştırmada olguların %16.5’de üç yılın sonunda evre 4–5 kronik böbrek yetmezliği (KBY) geliştiği, evre 4–5 KBY olgularının da %29’unun HD veya renal transplantasyona ihtiyaç duyduğu saptanmıştır (47).

Post-op geçen süre uzaması ve CNI maruziyetinin artması ile böbrek fonksiyon bozukluğu oluşan alıcıların oranı artmaktadır. ISHLT verilerine göre ilk yıl %22.9 hastada, 10. yıl sonunda %72 hastada böbrek fonksiyon testlerinde yükselme görülürken 5 yılın sonunda %2.5, 10 yılın sonunda %7 civarı hastanın HD ihtiyacı olmaktadır (48). Sithamparanathan ve ark. çalışmalarında 20 yıl üstünde sağ kalıma ulaşan hastalarının %38 de HD ihtiyacı olduğunu belirtmiştir (21). CNI tedavisinin kesilmesi veya azaltılması da renal fonksiyonlarda düzelmeyi sağlayacaktır. Bu nedenle CNI yerine mTORi başlanması, bu yolla CNI tamamen kesilmesi veya mTORi ile birlikte kullanılarak dozu azaltılması tercih edilir, renal disfonksiyonun progresyonu yavaşlamış olur (6). Yine de alıcıların bir kısmında terminal dönem böbrek hastalığı gelişerek HD ve renal transplant ihtiyacı doğacaktır. HD bağımlı KBY gelişen alıcıların diğer alıcılara göre artmış 1 ve 5 yıllık mortaliteye sahip oldukları belirtilmiştir (48). Renal transplant yapılan KBY gelişmiş alıcıların HD yapılan alıcılardan daha az mortal seyrettiği gösterilmiştir (49).

Elektrolit Bozukluğu

Akciğer nakli sonrası erken post-operatif dönemde hastaların 2/3 kısmında serum potasyum düzeyinde anormallikler ortaya çıkar. Hipopotaseminin en sık nedenleri parenteral beslenme sonucu potasyumun hücre içine taşınımı ve diüretiklere bağlı potasyum kaybı olduğu düşünülürken, uzun dönemde hiperkaleminin temel sebebi CNI kullanımının neden olduğu renal fonksiyon bozukluğu ve distal tübülde $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}$ taşıyıcı sistemin upregülasyonu ile hiperpotasemiye neden olan tuz kaybettiren nefropati oluşumudur (50). Akciğer nakli alıcılarının yarıdan fazlasında görülen hipomagnezemi de yine CNI kaynaklı bir durumdur ve renal magnezyum reabsorpsiyonunda görevli bir taşıyıcı sistemin inhibisyonu sonucu böbreklerle aşırı magnezyum kaybının bir sonucudur. Tedavide oral ve İV tedavilerle yerine koyma

uygulanmasına rağmen uzun süreli hipomagnezemi görülebilmektedir (50). Diğer önemli bir elektrolit bozukluğu hiponatremi olup, bundan da çoğunlukla sorumlu tutulan yukarıda da adı geçen CNI ilişkili tuz kaybettiren nefropatidir. Bunun yanında şiddetli ağrıdan, ilaçlara kadar (opiodiler, anti-depresanlar, anti-psikotikler, takrolimus, vorikonazol v.b) birçok sebebi olabilen uygunsuz anti-diüretik hormon salınımı sendromu da hiponatremi nedeni olarak araştırılmalıdır (51).

Muskuloskeletal Komplikasyonlar

Osteopeni, osteoporoz ve miyopati akciğer nakli sonrası uzun dönem takip sırasında karşımıza çıkan en sık muskuloskeletal komplikasyonlardır (52). Osteoporoz/osteopeni kemik mineral yoğunluğunda azalma, kemikte zayıflamadır (53). Dünya sağlık örgütü tarafından kemik mineral dansitometri ile değerlendirilen T skor değeri < -2.5 ise osteoporoz; T skor değeri; -1 ile -2.5 arası değer ise osteopeni olarak tanımlanmıştır (54). Posttransplant dönemde hastalar açısından osteoporozla bağlı olası kemik fraktürleri büyük bir risk oluşturmaktadır. Fraktür sebebi ile oluşabilecek bir immobilizasyon dönemi; derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömoni, diyafram hareketlerinin yeterince geri kazanılamaması ve buna bağlı olarak ateletaziler, akciğer fonksiyonların tekrar geri kazanılamaması gibi bir dizi komplikasyonu da beraberinde getirmektedir. Tüm bu komplikasyonlar ise akciğer naklinin postoperatif başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Hastaların büyük bir kısmında preoperatif dönemde glukokortikoid kullanım öyküleri sebebi ile osteoporoz izlenmektedir (53). Bu hastalarda mutlaka preoperatif dönemde replasman tedavileri başlanmalı (T skor < -2.5 ise), osteoporoz olmaması halinde ise postoperatif dönemde kullanılacak olan yüksek doz kortikosteroidler ve immüsupresifler sebebi ile profilaksi amaçlı tedavi de almaları gerekmektedir (55). Bu amaçla kalsiyum, vitamin D takviyeleri ile alendronat sodyum sıklıkla tercih edilen tedavilerdir. Bunun yanında mümkün ise kortikosteroid dozlarının azaltılması, hastanın iskelet sistemini destekleyici fizik tedavi ve egzersiz programlarına yönlendirilmesi önerilmektedir. Hastaların nakil sonrası uzun dönem takiplerinde belli bir konsensus bulunmamakla birlikte yıllık kemik mineral dansitometri ölçümleri ile kontrolleri önerilmektedir. Kontrol sıklıkları ve tedavi düzenlenmesi hastanın mevcut osteoporoz/osteopeni düzeyine, yaşına, risk faktörlerine göre değişebilmektedir (55,56).

Miyopati, karşımıza çıkan bir diğer önemli postoperatif akciğer nakli komplikasyonudur. Miyopatinin akciğer nakli sonrası önemi hastaların immobilizasyonunun uzamasına ve buna bağlı olarak yukarıda bahsi geçen osteoporoz-fraktür sonrası görülebilecek komplikasyonlara sebep olabilmesidir. Preoperatif dönemde kas gücü yeterli olmayan, ileri yaşlı, immobil hastalar ile yüksek doz ve/veya uzun süreli kortikosteroid kullanım öyküleri olan hastalar miyopati açısından risk altındadır (57).

Bunun dışında immünsüpresyon amacı ile kullanılan siklosporin ve takrolimus gibi CNI'nin sebep olduğu nörotoksositeye sekonder miyopati de görülebilmektedir. İlaça bağlı gelişen miyopati zamanla düzelme eğilimindedir (58). Bu hastalar için yapılması gereken en önemli şey hem preoperatif hem de postoperatif dönemde hastanın immobilizasyona karşı fizyoterapi ile desteklenmesi ve immobilizasyona sekonder oluşabilecek komplikasyonlardan korunulmasıdır.

Nörolojik Komplikasyonlar

Akciğer nakli sonrası akut ve/veya kronik nörolojik komplikasyonlar %92'lere varan oranlarda görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar, baş ağrısı, tremor, hafıza kaybı, deliryum, ensefalopati (koma dahil), posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), görme kaybı, serebrovasküler olaylar ve periferik nöropati gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilmektedir. Akut nörolojik hadiseler ciddi, hayatı tehdit edebilecek boyutlarda görülebilmektedir. Santral sinir sistemi enfeksiyonları (SSS) dışındaki nörolojik komplikasyonlar postoperatif dönemde immünsüpresyon amacı ile kullanılan CNI'nin yan etkileri ile ilişkilendirilmektedir.

SSS enfeksiyonları nadir görülmekle birlikte tedaviye dirençli olabilmeleri açısından önem arz eden ciddi nörolojik komplikasyonlardır (52). İmmünsüpresif hastalarda görülebilen fungal (*Aspergillus*, *mucormycosis*, *Scedosporium* or *Cryptococcus*), bakteriyel (*Nocardia* spp, *Listeria monocytogenes*, *mycobacteria*), viral (herpes simplex virüs meningoensefaliti, sitomegalovirus, JC virus [Progresif Multifokal lökoensefalopati], Batı Nil virüsü, varisella zoster virüs) ve paraziter (*Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii*, *Microsporidia*) SSS enfeksiyonları açısından bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. Böyle bir komplikasyonla karşı karşıya kalındığında öncelikle SSS'ne penetre olabilen uygun antibakteriyel, fungal veya viral ajan seçimi ve immünsüpresyon tedavi doz azaltılması düşünülmelidir. Ancak immünsüpresif ilaç dozu ayarlanmasında öncelikle akut rejeksiyondan korunma göz ardı edilmemelidir. Bu aşamada dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise uygun tedaviye ve immünsüpresyon doz ayarlaması yapılmasına rağmen SSS semptomlarının kötüleşebilmesidir (59) Bağışıklığın yeniden kazanılmasında yangı sendromu (Immune Reconstitution Inflammatory Syndromu; IRIS) olarak adlandırılan bu durum eğer semptomlar hafif ise semptomatik ve destek tedavi ile kendiliğinden gerilemektedir. Ciddi semptomlarda non-steroid antienflamatuar ilaçlar ile kortikosteroidlerden yararlanılmaktadır. Ancak kortikosteroid kullanımı öncesi mutlaka olası tüm alternatif nedenler dışlanmalıdır (60).

PRES, nöro-radyolojik bir tanı olup semptomlar baş ağrısı, mental bozukluk, görmede ya da görme alanında değişiklikler, bulantı, kusma ve epileptik nöbetler

içermektedir (61). Akciğer nakli sonrası nadir görülür (62). Tüm solid organ nakli hastalarında %0.4–6 oranından görülmektedir (63). Sıklıkla ani yükselen ve kompanse edilemeyen arter basıncına bağlı olarak gelişir ve hipertansif ensefalopati ile karışabilir. Etiyolojisinde pre ve/veya posteklampsi, renal yetmezlik, kemoterapötik ajanlar; sitotoksik ilaçlar, hiponatremi, hiperkalsemi olmakla birlikte akciğer nakli hastalarında özellikle immünsüpresif ilaçlara bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır (61). Beyin bilgisayarlı tomografisinde (BBT) genellikle oksipital ve parietal loblarda simetrik hipodens alanlar, manyetik rezonans görüntülemeye ise posterior beyaz ve gri cevheri tutmuş simetrik hiperdens ödem alanları olarak tanınır (61,63). Tedavide immünsüpresyon rejim değişikliği veya ilaç doz düşürülmesi önerilmektedir. Altta yatan sebebin tedavisi ile genellikle hastanın semptomaları da gerilemektedir ancak nadir olarak serebral enfarkt veya hemoraji gibi tablolarla komplike olarak hastalarda kalıcı hasar oluşturabilmektedir (62).

Tremor akciğer nakli sonrası karşılaştığımız bir diğer komplikasyondur. Diğer nörolojik komplikasyonlara göre daha sık görülmektedir. Genellikle CNİ ilaçların yan etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır ve semptomatik tedavi yeterli olmaktadır (64).

Nöropati ve miyopatiler SOT sonrası nadir görülen komplikasyonlardır. Ancak kalp nakillerinde %1–13, karaciğer nakillerinde %4 oranında görülürken akciğer nakli sonrası görülme sıklığı %21'dir. Mononöropati ve polinöropatiler cerrahi ya da medikal komplikasyonlara bağlı gelişebilir. Ameliyat sırasında hastaya verilen cerrahi pozisyona bağlı veya kullanılan immünsüpresif ilaç yan etkisi başta olmak üzere diyabet, üremi gibi medikal komplikasyonlara bağlı nöropati görülebilmektedir (65). Frenik mononöropati postoperatif dönemde weaningde gecikmeye sebep olması açısından akciğer nakli sonrası özellikle önem arz eden bir durumdur. Özellikle takrolimus başta olmak üzere immünsüpresif ilaç toksisitesine bağlı akut veya kronik sensorimotor polinöropati görülebilmektedir. İlaç doz düşürülmesi ve/veya ilaç değişikliği semptomların gerilemesi için yeterli olmaktadır (58).

Organ nakli hastalarında görülen miyopatiler ise çoğu zaman multifaktöriyeldir. Azatioprin, siklosporin, kortikosteroid gibi immünsüpresif ilaç kullanımı, viral enfeksiyonlar ve elektrolit bozukluğuna bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Viral veya elektrolit bozukluğuna bağlı miyopatilerde sebebe yönelik tedavi uygulanırken ilaç yan etkisi olarak karşılaştığımız miyopatilerde ilaç değişikliği, doz ayarlaması ve etkin fizyoterapi desteği önerilmektedir (66).

Epilepsi ve nöbetler organ nakli hastalarında %5–10 oranında, metabolik ya da kranial sebeplere bağlı olarak görülmektedir. Genellikle erken postoperatif dönemde, tonik-klonik kasılma, myoklonus, deliryum, tremor gibi çeşitli klinik prezentasyonları olmaktadır. En sık etkenler immünsüpresif ilaç toksisitesi, enfeksiyonlar, metabolik değişiklikler, inme ve kranial malignitelerdir. Hastalar bu sebepler açısından

dan mutlaka tetkik edilmeli, özellikle öncelikle elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipoglisemi) gibi reverzibl sebepler ortadan kaldırılmalıdır (58).

İnme, SOT sonrası bildirilen nörolojik komplikasyonlar arasındadır. Akciğer nakli alıcılarında %2–3 oranında görülmektedir. Tipik olarak, hipertansiyon, diyabet, kardiyak aritmi, pıhtılaşma bozuklukları gibi transplantasyon öncesi var olan veya transplantasyon sonrası hızlanan aterosklerozun oluşumunda ortaya çıkarlar (67). Bu sebeple hastaların preoperatif dönemde risk faktörlerinin belirlenmesi ve postoperatif uzun dönem takiplerinde mutlaka tetkik ve kontrollerinin yapılması önemlidir.

Psikiyatrik Komplikasyonlar

Kronik solunum yetmezliği hastaları anksiyete bozuklukları, duyu durum bozuklukları ve psikoz gibi bir dizi psikiyatrik komplikasyon açısından risk altındadır. Preoperatif dönemde psikiyatrik komorbiditeleri olan hastalar özellikle dekompanzasyon riski altındadır. Bunun yanında nakil sonrası kullanılan CNI ajanları ve kortikosteroidler çok belirgin davranışsal etkilere sahip olabilir (68). Postoperatif dönemde hastanın duyu durum ve davranışsal özellikleri kısa ve uzun dönem takiplerde tedaviye uyum açısından önem arz etmektedir. En sık görülen psikiyatrik komplikasyonlar anksiyete, depresyon, psikoz, deliryum ve madde bağımlılığıdır (58). Depresyon ve anksiyete başarılı bir akciğer nakli önünde önemli bir engeldir (52).

Depresyonla birlikte görülen aşırı kilo alımı veya kaybı, hareketsiz davranışlardaki artış, özdeğerlik algısının azalması, uyuşukluk, ağrı ve yorgunluk gibi belirtiler hastanın hayat kalitesini bozmakta, nakil sonrası tedaviye uyumunu azaltmakta ve postoperatif dönemde olması gereken rehabilitasyon sürecinde motivasyon bozukluğuna sebep olmaktadır (58). Hastaların uzun dönem takiplerinde bu açıdan da takiplerinin yapılması önemlidir. Anksiyete ise preoperatif dönemde birçok hastada görülmekle birlikte postoperatif dönemde özellikle hastaneden taburcu edilme döneminde çoğu nakil hastasında görülmektedir. Bu hastalarda organ nakli ekibi tarafından sürekli kontrol altında olamama, taburcu olması halinde doktora ya da hastaneye her an ulaşamama korkusu ve olası bir problemle nasıl başa çıkırım kaygısı ön plandadır (68). Bu hastalar Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) ve davranışsal terapilerden yarar görmektedir.

SOT sonrası madde bağımlılığı, nakil öncesi kullanım öyküsü olan hastalarda %2.5–5.6'ye varan oranlarda görülebilmektedir. Tütün kullanımının tekrarlanmasından kaynaklanan morbidite nakil sonrası yaygındır ve aktif tedavi yönlendirmesi gerektirir. Diğer yandan hastaların analjezik ihtiyaçları tolerans veya kaygı nedeniyle

artabilir ve bu ilaçların kullanımını suistimal edebilirler. Hastalar takipleri sırasında bu açılardan da mutlaka değerlendirilmelidir (58).

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Akciğer nakli sonrası görülen gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları sık karşılaşılan ve bazen ciddi sonuçlara sebep olabilen komplikasyonlardır. GİS komplikasyonlarının, ilaç malabsorbsiyonuna ve malnutrisyona neden olmaları, dolayısıyla CLAD ile ilişkilendirilmeleri sebebi ile erken tanı ve tedavileri önem arz etmektedir. Nadir olarak cerrahi müdahale ihtiyacı doğsa da çoğu zaman medikal olarak önlenbilir, tedavi edilebilir komplikasyonlardır (69). Gastroparezi, gastroözefageal reflü (GÖR), Clostridium difficile koliti, GİS kanamaları, diyare ve konstipasyon en sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Bunun yanında postoperatif erken dönemde ileus; uzun dönemde pankreatit, divertikül, barsak enfeksiyonları ve maligniteler; özellikle kistik fibrozis hastalarında bezoar oluşumu, kolelitiazis, biliyer staz ve kolanjit gibi hepatobilyer sistem komplikasyonları da görülebilmektedir (52).

GÖR, alt özefageal sfinkter gevşekliği (LES), özefageal dismotilite ve uzamış gastrik boşalma son dönem akciğer hastalarında sık karşılaşılan komplikasyonlardır. GÖR, preoperatif reflünün nakil sonrası progrese olması ya da postoperatif yeni gelişen reflü şeklinde karşımıza çıkabilir (70). Mikroaspirasyona sebep olarak CLAD tablosuna yol açabilmeleri nedeniyle akciğer nakli hastalarında bu klinik tabloların erken tanı ve tedavisi hayati önem arz etmektedir. Postoperatif morbidite ve mortalite ile yakından ilişkisi özellikle vurgulanmaktadır (71). GÖR, LES, özefageal dismotilite tablolarının preoperatif dönemde tespiti açısından nakil adayları mutlaka ayrıntılı sorgulanmalı; özefageal endoskopi ile LES gevşekliği kontrol edilmeli; şüphe varsa özefageal motilite testleri yapılmalıdır. Özellikle skleroderma hastalarında özefagus tutulumu sık görülmekte ve bu hastalarda yüksek oranda GÖR ve özefageal dismotilite görülmektedir. Özefagus tutulumu saptanan skleroderma hastalarında her ne kadar pre/postoperatif antireflü cerrahi öneren çalışmalar olsa da uzun dönem sonuçlar henüz bildirilmemiştir (52). Kılavuzlarda skleroderma hastalığı bir akciğer nakli endikasyonu olarak kabul edilse de özefagus dismotilitesi ve gastroparezisine bağlı aspirasyon riski ve buna bağlı rejeksiyon riski sebebi ile halen nakil merkezleri tarafından bu hastalık tartışma konusudur (72,73). GİS komplikasyonları açısından önemli bir diğer akciğer nakli endikasyonu kistik fibrozis hastalarıdır. Kistik fibrozis, multiorgan tutulumlu bir hastalık olup başta pankreatik yetmezlik (%85) olmak üzere GÖR, barsak obstrüksiyonu, kolelitiazis ve biliyer siroz gibi GİS komplikasyonları sıklıkla görülmektedir (74). Bu hastalarda pre/postoperatif enzim replasmanları yapılmalı ve olası komplikasyonlar açısından hastanın uzun dönem takip ve kontrolleri mutlaka yapılmalıdır.

Bulantı, kusma ve diyare, akciğer nakli hastalarında sık görülen komplikasyonlardır. Genellikle immunsupresif ilaç yan etkisi olarak karşımıza çıkmakla birlikte enfeksiyöz ve/veya non-enfeksiyöz patolojiler mutlaka dışlanmalıdır. Diyare etiyolojisinde C.difficile ve CMV enterokoliti ilk düşünülmesi ve dışlanması gereken patolojilerdir ancak diğer viral, bakteriyel, fungal ve paraziter etkenler de akılda tutulmalıdır. Takrolimus, mikofenolat mofetil, gansiklovir, alendronat bu yan etkilere sebep olan ve akciğer nakil hastalarında en sık kullanılan ilaçlardır. İlaç yan etkisine bağlı semptomlar, destek tedavi, ilaç doz azaltılması veya ilaç değişikliği ile gerilemektedir (75). Konstipasyon ise genellikle opioid ilaç kullanımına bağlı GIS motilitesindeki azalma ve gastrik boşalma inhibisyonu sebebi ile gelişir. %40-60 gibi yüksek oranda görülür. Tedavide sıvı alımının arttırılması, lifli beslenme, düzenli egzersiz gibi genel öneriler dışında opioid kullanımının azaltılması ve ozmotik laksatifler, lavmanların kullanımı yeterlidir (76).

GIS ülserasyonu akciğer nakli sonrası cerrahi stres, non-steroid antiinflamatuvar ilaç ve kortikosteroid kullanımına bağlı olarak görülebilmektedir. GIS ülserasyonu profilaksisi amacı ile asit sekresyonunu azaltmak veya mukozayı asit etkilerinden korumak için H2-reseptör antagonistleri, proton-pompa inhibitörleri ve prostaglandinler kullanılmaktadır (77).

Perforasyon, başta kolon olmak üzere GIS'in herhangi bir yerinde görülebilmektedir. Etiyoloji multifaktöriyeldir. Ancak organ nakli hastalarında sıklıkla NSAİİ, kortikosteroid ve immünsüpresan ilaçlara bağlı veya altta yatan divertikülit sebebi ile gelişebilmektedir. Etkin tedavi edilememiş GIS ülserasyonları ve CMV koliti erken dönemde perforasyonla sonuçlanabilmektedir (75).

Organ nakli alıcıları biliyer sistem hastalıkları, özellikle biliyer taşların komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır (78). Posttransplant ilk 2 yılda görülme sıklığı daha fazladır. Transplantasyon sonrası artmış biliyer sistem hastalığının etiyolojisi hala çok açık olmamakla birlikte siklosporin tedavisinin artmış kolestaz ve azalmış safra akışı nedeniyle safra taşlarının görülme sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Transplantasyon sonrası kolesistektomi sıklıkla acil olarak yapılır ve mortalite oranı yüksektir. Bu sebeple akciğer nakli adayları preoperatif dönemde mutlaka ayrıntılı tetkik edilmeli ve transplantasyon sonrası surveyans ultrasonları ile sıkı takipleri yapılmalıdır. Gerekli ise operasyonları elektif olarak planlanmalıdır (75,79).

Akciğer nakli hastalarının uzun dönem takipleri sırasında gözden kaçmaması gereken bir diğer önemli nokta da malignitelerdir. Onkogenik etkinin immünsüpresif ilaçların kümülatif etkisi ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple akciğer naklinin geç dönem komplikasyonları arasında normal popülasyona göre maligniteler ile daha sık karşılaşmaktayız. International Society for Heart and Lung Transplantation verilerine göre ilk 1 yılda malignite oranı %3.5 iken 10 yıllık malignite

nite oranı %28.1 olarak belirtilmiştir (73). Solid organ transplantasyonu sonrasında en sık görülen maligniteler cilt ve lenfoproliferatif hastalıklardır. GİS maligniteleri daha nadir olarak görülmekle birlikte özellikle kistik fibrozisli alıcılarda görülme sıklığı artmaktadır. Bu konu maligniteler başlığı altında ayrıntılı bir şekilde anlatılacaktır.

Hematolojik Komplikasyonlar

Optimal immünsüpresyon ve enfeksiyonun önlenmesi için AN alıcıları birçok ilaç kullanmak durumundadırlar. Kullanılan azatiyopirin, mikofenolat mofetil, valgansiklovir, asiklovir ve trimetoprim/sulfametoksazol gibi ilaçlar kemik iliği disfonksiyonuna (anemi, lökopeni, trombositopeni) neden olabilmektedir (80). Parvovirus B19, CMV, EBV ve diğer viral enfeksiyonlar kemik iliği disfonksiyonu yapabilir (81). Nakil sonrası böbrek yetmezliği gelişmesinin de aneminin derinleşmesine katkısı olacaktır (82,83). Böbrek yetmezliğinden bağımsız olarak akciğer nakli olgularında demir eksikliği ve eritropoetin seviyesi düşüklüğü gelişebilmektedir (83). Minör ABO uyumsuzluğuna bağlı hemolitik anemiler, genellikle alıcı eritrositlere karşı greft donör lenfositlerinden anti-ABO antikoru oluşumu ile oluşabilir. Anemi gelişen hastalara transplant olmayan hastalardaki gibi standart tanı ve tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır. Nötropeni gelişen olgularda sorumlu ajan kullanılmamalı veya dozu azaltılmalıdır. Mutlak nötrofil sayısı 500'ün altında olan olgulara koloni stimülan faktör tedavileri uygulanabilir (84).

Maligniteler

SOT olguları genel popülasyona göre malignite gelişimi açısından risk altındadır. Kümülatif immünsüpresan ilaç dozu ile ilişkili bir durum olup akciğer nakli sonrası gereken immünsüpresyonun derecesi daha yüksek olduğu için malignite riski böbrek ve karaciğer alıcılarına göre daha yüksektir (85). Akciğer nakli sonrası malignite prevalansı 1 yılda %3.7, 5 yılda %12.4 ve 10 yılda %25'tir (86). En kapsamlı veriler 1987–2008 döneminde 175.000'in üzerinde SOT'nda malignite sıklığını analiz eden bir kohort çalışmasından elde edilmiştir. Nakledilen en yaygın organlar böbrek, karaciğer, kalp ve akciğerdir (sırasıyla %58, %22, %10 ve %4'ü). Genel olarak malignite, 10,656'dan fazla vakada tespit edilmiş; önemli derecede artmış malignite riski, 30'dan fazla farklı primer bölge ile ilişkilendirilmiştir. Bu analiz, spesifik malignitelerin görülme sıklığının, nakledilen organa bağlı olarak değiştiğini göstermiştir (87). Akciğer nakli sonrası en sık non-melanom cilt kanserleri, ikinci sıklıkta PTLD görülür. PTLD ilk 2 yılda daha sık görülürken, cilt kanserleri ikinci yıldan sonra görülür (88). Cilt kanserleri, özellikle skuamöz hücreli ve bazal hücreli karsinomlar, aynı zamanda melanom, Merkel hücreli karsinom ve Kaposi Sarkomu, transplant ol-

mayan popülasyondan daha yaygındır. Akciğer nakli sonrası gelişen malignitelerde cilt kanseri dışındakilerde immünsüpresif ilaç dozu azaltılmalı, mTOR inhibitörleri (sirolimus/everolimus) tercih edilmelidir (84). Akciğer nakli alıcılarında akciğer kanseri gelişme riski 6 kat artmıştır (89). Akciğer nakli sonrası akciğer kanseri gelişme riski büyük ölçüde geleneksel risk faktörleriyle ilişkiliyken, ortaya çıkan akciğer kanserleri, immün baskılanmanın etkisi altında daha agresif davranıyor gibi görünmektedir. Bu duruma yol açabilecek immün baskılanmış konakçıdaki antitümör immün sürveyansının kaybı veya tümör büyümesini teşvik eden uygulanan immünosupresif ilaçların spesifik özellikleri olup olmadığı kesin değildir (90). Akciğer naklinde akciğer kanseri, en çok KOAH nedeniyle nakil olan olgularda görülür. Tek akciğer nakli yapılan olgularda bilateral akciğer nakli yapılanlara oranla akciğer kanseri görülme riski native akciğer nedeniyle daha fazladır. 17 yıllık bir süre boyunca tek merkezde yapılan 520 akciğer naklinin 12'sinde akciğer kanseri gelişmiş, bunların 11'i rezidü native akciğerde meydana geldiği bildirilmiştir (91). Bu olguların tedavisinde uygun olan vakaların kliniği stabil ise cerrahi düşünülebilir. Kemoterapi ve radyoterapi ile ilgili veriler küçük olgu serileri şeklindedir. İleri evre olgularda prognoz transplant olmayan olgulara göre daha kötüdür (89,92).

Nakilden sonra meydana gelen çeşitli lenfoproliferatif hastalıklar genel olarak PTLD olarak adlandırılır. EBV enfeksiyonu ile birlikte anormal B hücre proliferasyonu sonucu oluşur. Enfeksiyöz mononükleoz benzeri benign bir hastalıktan agresif seyreden malign lenfomaya kadar çeşitlilik gösterebilir. Akciğer nakil alıcılarında diğer SOT'larına göre daha yüksek olup %5–15 oranında meydana gelir (93,94). PTLD gelişimi için en önemli risk faktörü T hücre immünsüpresyonunun derecesi ve EBV serolojisidir. İlk yıl yoğun immünsüpresyon nedeniyle risk en yüksektir (95). PTLD riski, nakil öncesi EBV seronegatif olup, nakil sonrası dönemde primer EBV enfeksiyonu geçirenlerde artar. Bu nedenle PTLD riski Kistik Fibrozis'li çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Diğer risk faktörleri alıcının yaşı ve etnik kökenidir (96,97). PTLD, nakilin ilk yıllarında intratorasik veya akciğer allograftinde gelişirken, uzun dönemde ekstratorasik olarak prezente olur (98). Intratorasik PTLD akciğerde tek veya multiple nodüller veya kitleler, mediastinal adenopati veya plevral sıvı şeklinde kendini gösterir (99). Multifokal olan ve EBV negatif hastalarda görülen form genelde 1. yıldan sonra görülür ve multi organ tutulumu da olduğundan prognozları daha kötüdür. Diffüz lenfadenopati, gastrointestinal sistem, meme, kütanöz ve SSS tutulumuyla da karşımıza çıkabilir (100). Klinik, tutulumun olduğu alana göre değişir. Ateş, terleme, iştahsızlık, zayıflama, baş ağrısı, karın ağrısı, öksürük, büyümüş lenf nodu, nörolojik defisit, organomegali, intestinal obstrüksiyon şeklinde olabilir (101,102). Akciğer nakli sonrası sağlıklı alıcılarda EBV viral yükü bir miktar artabilir. EBV pozitif PTLD olgularında bu artış çok daha belirgindir. Bir çalışmada PTLD grubunda EBV virüs yükü

3225 kopya/100 microL iken sağlıklı immünsüprese grupta 740 kopya/100 microL bulunmuştur (103). Çoğu merkezde bu gerekçe ile rutin EBV monitörizasyonu yapılmaktadır ancak standart bir protokol yoktur (104). Akciğer nakli sonrası PTLD'nin ilk tedavisi, alıcı EBV'ye özgü sitotoksik T lenfositlerin geri kazanılmasını sağlamak için immünosupresyonunun yoğunluğunun azaltılmasını içerir. Bu şekilde %25-50 olguda hastalık kendiliğinden gerileyebilir. Bununla birlikte, azalmış immünosüpresyon, allogreft reddi gelişme riskini arttırır (105). İmmünsüpresyonun azaltılmasına rağmen yanıt alınamayan olgularda, CD20 monoklonal antikor rituximab ile tedavi iyi tolere edilir ve yanıt oranı %50-80'dir (106). Bu tedavilere rağmen yanıt alınamayan olgularda sitotoksik kemoterapi (siklofosamid, doksorubisin, vincristin), radyoterapi veya ikisinin kombinasyonu denenebilir (107). Bulky hastalıklarda, özellikle gastrointestinal kanalda, bağırsak perforasyonu riskini azaltmak için cerrahi müdahale düşünülebilir. Sitotoksik T lenfositlerin alıcıdan (otolog) veya HLA uyumlu EBV pozitif donörlerden transferini içeren adoptif immünoterapi halen araştırılmaktadır (108). SOT sonrası PTLD gelişiminin önlenmesi amacı ile profilaktik antiviral tedavi ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Pediatrik merkezlerde donör EBV pozitif, alıcı EBV negatif yüksek riskli olgularda intravenöz gansiklovir ile minimum 100 gün profilaksi yapılmış ve çalışma sonucunda hiçbir olguda PTLD gelişmediği gözlenmiştir (109,110).

İlaç Etkileşimleri

Akciğer nakli sonrası gereken immünsüpresyonun derecesi diğer organ nakillerine göre daha yüksektir. Yine akciğer naklinde potent ilaçlar olan kortikosteroidler, CNI, antimetabolit hücre siklusu blokörleri ve mTOR inhibitörleri, çeşitli kombinasyonlar şeklinde, idame tedavide yüksek düzeylerde ve daha uzun süre verilir. Bu açıdan toksisitesi yakından takip edilmelidir. CNI ve mTOR inhibitörleri sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile metabolize edilir ve yaygın olarak kullanılan ve sitokrom P450 3A4 enzim sistemi ile metabolize edilen birçok ilaç (azol antifungaller, anti viral ilaçlar, kalsiyum kanal blokörleri, siprofloksasin, makrolidler, barbitüratlar, simetidin, amiodaron, fenitoin, karbamazepin) ile önemli etkileşime sahiptir. İlaç dozlarındaki ufak değişiklikler, dar terapötik indeksleri nedeniyle terapötik başarısızlığa veya ciddi ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. Bu tür sonuçlar bazen geri dönüşümsüz olabilir ve greft kaybı veya mortalite ile sonuçlanabilir (89). CNI ve mTOR inhibitörleri kan düzeyleri yakından takip edilmeli, gereğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Mikofenolat mofetil ve azatiopirin gibi antimetabolit hücre siklusu blokörlerinin kan düzeyi takibi rutin yapılmaz. Mikofenolat mofetil toksisitesi açısından olgular tam kan sayımı ile takip edilmekte, lökosit ve lenfosit sayılarına göre ilaç dozları düzenlenmektedir. Mikofenolat mofetile bağlı GIS yan etkiler nispeten sık görülmektedir. Bu nedenle Mikofenolat sodyum preparatına geçilebilir. Safra asidi tutucuları, proton pompası

inhibitörleri ve rifampin Mikofenolat serum düzeyini düşürürken asiklovir ve valasiklovir serum düzeyini artırır (89,111). Nakil merkezi bu nedenle tüm ilaç değişiklikleri hakkında bilgilendirilmelidir. İmmünsüpresif ilaçlardaki değişiklikler; sadece nakil merkezi tarafından yapılmalıdır.

Enfeksiyonlar

Akciğer nakli alıcıları, sürekli enfeksiyon riski altındadır ve ameliyat sonrası dönemde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Birden fazla faktör nedeni ile havayolu savunma mekanizmaları azalır. Bunlar arasında cerrahi denervasyon, mukozal bariyer kaybı, bronşiyal arter vaskülarizasyon yokluğu, bozulmuş lenfatik kanallar, öksürük refleksi ve mukosilier klirensin bozulmuş olması bulunur. Nakil sonrası akciğerlerin çevresel etkenlere ve olası solunum patojenlerine direkt maruz kalması ve rejeksiyonu önlemek için kullanılan immünsüpresif ilaçlar enfeksiyon riskini artırır (89). Transplantasyon sonrası dönemde zamana göre etken olan mikroorganizmalar ve nedenleri farklılık gösterir. İlk ay erken postoperatif dönemde bakteriyel etkenler en sık etkindir ve donör yada alıcı kaynak olabilir, cerrahi ve hastanede yatışa bağlı olabilir. Nakil öncesi donör ve alıcı taramalarının yapılması, aşılama, antimikrobiyal profilaksi ve mikrobiyolojik tetkiklerin yapılması enfeksiyon komplikasyonunun insidansını ve ciddiyetini azaltabilir (112). İlk aydan sonra immünsüpresif tedavi yoğunluğu nedeni ile fırsatçı enfeksiyon riski artar. AN sonrası ilk 6 ay CMV, EBV, human herpesvirus 6 klinik olarak hastalık yapabilir. Yüksek immünsüpresyon ile *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus Fumigatus* ve *Pneumocystis* fırsatçı enfeksiyonları gelişebilir. Oral valgansiklovir ile profilaksiye rağmen AN sonrası ilk bir yılda CMV enfeksiyon riski %30'dur. Primer CMV enfeksiyonu enfekte hücre ve vücut sıvılarının direkt bulaşması, yakın fiziksel temas ile geçer. Primer enfeksiyonu takiben CMV yıllarca vücutta latent olarak kalır. Transplantasyon öncesi tüm alıcılarda CMV antikoru (CMV IgG) bakılmalıdır. Akciğer nakli sonrası CMV enfeksiyonu; CMV seropozitif donör organından, CMV (+) kan ürünü transfüzyonu, Seropozitif alıcıda latent enfeksiyonun aktive olması veya CMV enfekte bireylerle yakın fiziksel temas ile oluşabilir. CMV enfeksiyonu ve CMV hastalığı birbirinden farklı tanımlamalardır. CMV enfeksiyonu semptom ve bulgular olmaksızın CMV replikasyonunun olmasıdır (113,114). CMV sendromu olarak bilinen semptomatik enfeksiyonda hastalarda halsizlik, ateş, lökopeni, nonproduktif öksürük ve hipoksemi ve ayrıca santral sinir sistemi, karaciğer, gastrointestinal sistem tutulumu ile ilgili bulgular olabilir. Tanıda serum veya bronkoalveolar lavajda CMV virüs yükü doku invazyonu ile korele olmayacağı için kesin tanı, akciğer dokusunda veya alveolar lavaj hücrelerinde karakteristik inklüzyon cisimciklerinin veya antijenlerinin gösterilmesini gerektirir (114). Asemptomatik ya da hafif semptomatik CMV viremi olan hastalar

oral Valgansiklovir 900 mg günde 2 kez verilerek CMV viral yük negatif olana kadar tedavi edilmelidir. Oral alamayan ve ciddi CMV hastalığı olan hastalarda Gansiklovir 5 mg/kg günde 2 kez IV veya Valgansiklovir 1350–1800 mg günde 2 kez oral verilerek tedavi edilmelidir (115).

Akciğer nakli sonrası erken postoperatif dönemde en sık bakteriyel pnömoniler görülür. Bu dönemde dirençli *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* gibi nazokomial etkenler ön plandadır. Bakteri enfeksiyon kaynağı donör akciğeri, alıcının altta yatan hastalığı ya da postoperatif yoğun bakım olabilir. Donör değerlendirmesi sırasında alınan kültür örnekleri yakın takip edilmeli, üreme olması durumunda ampirik olarak alıcıda başlanmış olan profilaktik antibiyotik tedavisi değiştirilmelidir. Akciğer nakli sonrası geç dönem (6. aydan sonraki dönem) toplum kökenli pnömoni bakteri etkenleri sıktır. Bu nedenle rutin olarak nakil öncesi hazırlık aşamasında pnömokok aşısı yapılmalı ve nakil sonrası profilaksiye devam edilmelidir (116). Kistik fibrozis ve bronşektazi hastaları *P. Aeroginosa* ve *B. Cepacia* gibi dirençli mikroorganizmalarla kolonize oldukları için nativ akciğerler çıkarılmış olsa bile toraks kavitesinin operasyonda enfekte olması nedeni ile diğer transplant alıcılarına göre daha yüksek pnömoni riskine sahiptirler. Tüm kistik fibrozis hastaları nakil öncesi *B.cenocepacia* ve atipik mikobakteri enfeksiyonu varlığı için taranmalıdır. Kistik fibrozisli hastalarda sık görülen *B.cenocepacia* akciğer nakli için rölatif kontrendikasyondur. Atipik mikobakteri enfeksiyonu saptanırsa tedavi edildikten sonra nakil için hasta listelenmelidir (73,89).

Pneumocystis pnömonisi, akciğer nakli sonrası diğer SOT'na göre beş kat daha sık görülür. Rutin trimetoprim-sülfametoksazol profilaktik kullanımıyla azaltılabilir. Trime-toprim sülfametaxazol kombinasyonu haftada 3 gün ömür boyu verilmelidir (117).

Mantar ile enfeksiyonlar da akciğer nakli sonrası diğer SOT'na göre yüksek oranda görülür ve ağırlıklı olarak kandida (ekstrapulmoner enfeksiyon) veya *Aspergillus* ve daha nadir olarak da *Cryptococcus neoformans* ve endemik mantarlar görülebilir. Kandidemi nakil sonrası ilk 1 ayda yoğun bakımdaki maruziyete bağlı, *Aspergillus* enfeksiyonu ise %72 ilk 6 ayda ortaya çıkar. *Aspergillus* enfeksiyonu; %57 trakeabronşiyal aspergillosis, %32 pnömoni, %10 dissemine hastalık şeklinde karşımıza çıkabilir. Akciğerler dışında sinüsler, SSS, göz, vertebra gibi diğer alanlar da etkilenebilir. Serum ve bronkoalveolar lavaj galaktomannan spesifitesi yüksek ancak sensitivitesi düşük olduğundan kesin tanı için doku örneklemesi yapılmalıdır. Tedavide birinci seçenek 6–12 hafta voriconazole, alternatif olarak posaconazole, isavuconazol ve liposomal amphotericin B verilir. İnvaziv fungal enfeksiyon profilaksisi için inhaler amfoterisin-B (günde hedef doz 25 mg olacak şekilde) ve sistemik vorikanazol (200 mg günde 2 kez) tedavisi akciğer transplantasyonu sonrası ortalama 3–4 ay süre ile kullanılabilir (118).

Sonuç olarak;

Akciğer nakli sonrası gereken immünsüpresyonun derecesi diğer organ nakillerine göre daha yüksektir. Ayrıca potent ilaçlar, idame tedavide yüksek düzeylerde ve daha uzun süre verilir. Bu açıdan enfeksiyona ve malignitelere yatkınlık ve ilaç toksisitesi yakından takip edilmelidir. Tıbbi komplikasyonların erken tespitini kolaylaştırmak ve bu komplikasyonlar tespit edildiğinde hızlı müdahale etmek için uygun izleme ve tarama ile yaşam kalitesi ve sağkalım önemli ölçüde iyileştirilebilir. Bu nedenle, akciğer nakli alıcılarını değerlendiren ve yöneten akciğer nakli doktorları ve diğer sağlık personeli, başarılı nakil sonrası ortaya çıkabilecek birçok olası tıbbi komplikasyonun farkında olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hernández RL, Lázaro Carrasco MT, Varela de Ugarte A, Gil PU. Long-Term Follow-Up of the Lung Transplant Patient. *Arch Bronconeumol* 2014; 50: 67-72.
2. Allen D, Fildes J, Yonan N, Leonard C. Changes in induced sputum in the presence of bronchiolitis obliterans syndrome and correlation with spirometry in single and bilateral lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 88-91.
3. Todd JL, Palmer SM. Bronchiolitis obliterans syndrome. The final frontier for lung transplantation. *Chest* 2011; 140: 502-8.
4. Valentine VG, Gupta MR, Weill D, Lombard GA, LaPlace SG, Seoane L, et al. Single institution study evaluating the utility of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 14.
5. Tosi D, Carrinola R, Morlacchi LC, Tarsia P, Rossetti V, Mendogni P, et al. Surveillance Transbronchial Biopsy Program to Evaluate Acute Rejection After Lung Transplantation: A Single Institution Experience. *Transplant Proc* 2019; 51: 198-201.
6. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, et al. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction: a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010; 89: 864-72.
7. Lyu MD, Zamora MR. Medical Complications of Lung Transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 101-7.
8. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, Christie JD, Ahya VN, Blumenthal NP, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: A review of 35 cases. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 296-304.
9. Neuringer IP. Posttransplant Lymphoproliferative Disease after Lung Transplantation. *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 2013: 430209.
10. Jenssen T, Hartmann A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants. *Nat Rev Endocrinol* 2019; 15: 172-88.
11. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2919-25.
12. Ollech JE, Kramer MR, Peled N, Ollech A, Amital A, Medalion B, et al. Post-transplant diabetes mellitus in lung transplant recipients: incidence and risk factors. *Eur. J Cardiothorac. Surg* 2008; 33: 844-8.

13. Savioli G, Surbone S, Giovi I, Salinaro F, Preti P, Meloni F, et al. Early development of metabolic syndrome in patients subjected to lung transplantation. *Clin. Transplant* 2013; 27: E237-43.
14. Yusef RD, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb SB, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, 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.
15. Huang JW, Famure O, Li Y, Kim SJ. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1793-800.
16. Van Laecke S, Caluwe R, Huybrechts I, Nagler EV, Vanholder R, Peeters P, et al. Effect of magnesium supplements on insulin secretion after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Ann. Transplant* 2017; 22: 524-31.
17. Hackman KL, Bailey MJ, Snell GI, Bach LA. Diabetes is a major risk factor for mortality after lung transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 438-45.
18. Jardel S, Reynaud Q, Durieu I. Long term extrapulmonary comorbidities after lung transplantation in cystic fibrosis: Update of specificities. *Clin Transplant* 2018; 32: e13269.
19. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report 2011. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 1078-94.
20. Silverborn M, Jeppsson A, Mårtensson G, Nilsson F. New-onset cardiovascular risk factors in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1536-43.
21. Sithamparanathan S, Thirugnanasothy L, Clark S, Dark JH, Fisher AJ, Gould KF, et al. Observational study of lung transplant recipients surviving 20 years. *Respiratory Medicine* 2016; 117: 103-8.
22. Bernard E, Goutelle S, Bertrand Y, Bleyzac N. Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction of Calcium Channel Blockers With Cyclosporine in Hematopoietic Stem Cell Transplant Children. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48: 1580-4.
23. Stephany BR, Alao B, Budev M, Boumitri M, Poggio ED. Hyperlipidemia is associated with accelerated chronic kidney disease progression after lung transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 2553-60.
24. Agarwal A, Ramesh Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management *World J Transplant* 2016; 246: 125-34.
25. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, Durie PR, Tullis E, Singer LG, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 188-93.
26. Fernandez-Bussy S, Akindipe O, Baz M, Gosain P, Rosenberg A, Zumberg M. Sirolimus-induced severe hypertriglyceridemia in a lung transplant recipient. *Transplantation* 2010; 89: 481-2.
27. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, McCurry KR, Duncan SR. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1271-8.
28. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, Reed BN, Sneed K, Kostis JB, et al. Recommendations for management of clinically significant drug- drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e468-95.
29. Ribeiro Neto ML, Budev M, Culver DA, Lane CR, Gomes M, Wang XF, et al. Venous Thromboembolism After Adult Lung Transplantation: A Frequent Event Associated with Lower Survival. *Transplantation* 2018; 102: 681-7.
30. Izbicik G, Bairey O, Shitrit D, Lahav J, Kramer MR. Increased thromboembolic events after lung transplantation. *Chest* 2006; 129: 412-6.
31. Yegen HA, Lederer DJ, Barr RG, Wilt JS, Fang Y, Bagiella E, et al. Risk factors for venous throm-

- boembolism after lung transplantation. Chest 2007; 132: 547-53.*
32. Kahan ES, Petersen G, Gaughan JP, Criner GJ. High incidence of venous thromboembolic events in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant 2007; 26: 339-44.*
 33. Lingaraju R, Blumenthal NP, Mendez J, Hadjiliadis O, Lee JC, Ahya VN, et al. Venous Thromboembolic Disease after Lung Transplantation: Special Focus on Sirolimus. *Open Transplant J 2010; 4: 1-4.*
 34. Ahya VN, McShane PJ, Baz MA, Valentine VG, Arcasoy SM, Love RB, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant 2011; 30: 175-81.*
 35. Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI, Bolman RM. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: 540-44.*
 36. Nathan SD, Barnett SD, Urban BA, Nowalk C, Moran BR, Burton N. Pulmonary embolism in idiopathic pulmonary fibrosis transplant recipients. *Chest 2003; 123: 1758-63.*
 37. García-Salcedo JA, de la Torre MM, Delgado M, Paradelo M, Fieira EM, González D, et al. Complications during clinical evolution in lung transplantation: pulmonary embolism. *Transplant Proc 2010; 42: 3220-1.*
 38. Aboagye JK, Hayanga JWA, Lau BD, Bush EL, Shaffer DL, Hobson DB, et al. Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized for Lung Transplantation. *Ann Thorac Surg 2018; 105: 1071-6.*
 39. Ahya VN, Kawut SM. Noninfectious complications following lung transplantation. *Clin Chest Med 2005; 26: 613-22.*
 40. Zanotti G, Hartwig MG, Castleberry AW, Martin JT, Shaw LK, Williams JB, et al. Preoperative mild-to-moderate coronary artery disease does not affect long-term outcomes of lung transplantation. *Transplantation 2014; 97: 1079-85.*
 41. Ishani A, Erturk S, Hertz MI, Matas AJ, Savik K, Rosenberg ME. Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney Int 2002; 61: 2228-34.*
 42. Fidalgo P, Ahmed M, Meyer SR, Lien D, Weinkauff J, Cardoso FS, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury following orthotopic lung transplantation: a population-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant 2014; 29: 1702-9.*
 43. Rocha PN, Rocha AT, Palmer SM, Davis RD, Smith SR. Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality. *Am J Transplant 2005; 5: 1469-76.*
 44. Puttarajappa CM, Bernardo JF, Kellum JA. Renal Complications Following Lung Transplantation and Heart Transplantation. *Crit Care Clin 2019; 35: 61-73.*
 45. Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, Cooper DS, Bridges BC, Zappitelli M, et al. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 1328-36.*
 46. Wehbe E, Brock R, Budev M, Xu M, Demirjian S, Schreiber MJ Jr, et al. Short-term and long-term outcomes of acute kidney injury after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant 2012; 31: 244-51.*
 47. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med 2003; 349: 931-40.*
 48. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, 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. *The Journal of Heart and Lung Transplantation 2017; 36: 1037-46.*
 49. Lonze BE, Warren DS, Stewart ZA, Dagher NN, Singer AL, Shah AS, et al. Kidney transplantation

- in previous heart or lung recipients. Am J Transplant* 2009; 9: 578-85.
50. Jomphe V, Lands LC, Mailhot G. Nutritional Requirements of Lung Transplant Recipients: Challenges and Considerations. *Nutrients* 2018; 10: 790-811.
 51. Blanco A, Moreno A, Parodi E, del Pozo C, García J. Severe multifactorial hyponatremia in a lung transplanted patient: case report. *Rev Colomb Anestesiol* 2018; 46: 250-2.
 52. Vigneswaran W, Garrity E, Odell J. Medical complications of lung transplantation. *Lung Transplantation: Principles and Practice*. 1nd ed. CRC Press; 2015. p. 371-9.
 53. Sindel D. Osteoporosis Treatment at Present and in the Future. *Turk J Phys Med Rehab* 2013; 59: 330-7.
 54. Sindel D, Gula G. Assessment of Bone Mineral Density in Osteoporosis. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2015; 21: 23-9.
 55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Tıpkı Basım; 2018. p. 1-236.
 56. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after Solid Organ Transplantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 2456-65.
 57. Meyer K. Management of interstitial lung disease in elderly patients. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 483-92.
 58. Pedroso JL, Dutra LA, Braga-Neto P, Abrahao A, Andrade JBC, Silva GLD, et al. Neurological complications of solid organ transplantation. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75: 736-47.
 59. Castro I, Ruiz J, Tacias M, Montero M, Salavert M. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31: 56-61.
 60. Barthwal MS, Garg Y, Bhattacharya D, Katoch CDS, Rajput AK, Marwah V. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Med J Armed Forces India* 2015; 71: 251-3.
 61. Akgün N, Karaman M, Başyigit S, Yılmaz H, Özcan A.A. Posterior Reversible Encefalopati: 2 Olgu Sunumu. *İstanbul Tıp Dergisi* 2010; 2: 82-5.
 62. Arimura FE, Camargo PC, Costa AN, Teixeira RH, Carraro RM, Afonso JE Jr, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Lung Transplantation: 5 Case Reports. *Transplantation Proc* 2014; 46: 1845-8.
 63. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015; 14: 914-25.
 64. Anghel D, Tanasescu R, Campeanu A, Lupescu I, Podda G, Bajenaru O. Neurotoxicity of Immunosuppressive Therapies in Organ Transplantation. *Maedica (Buchar)* 2013; 8: 170-5.
 65. Beek D, Patel R, Daly RC, McGregor CG, Wijdicks EF. Central nervous system infections in heart transplant recipients. *Arch Neurol* 2007; 64: 1715-20.
 66. De Jonghe B, Lacherade JC, Durand MC, Sharshar T. Critical illness neuromuscular syndromes. *Neurol Clin* 2008; 26: 507-20.
 67. Pustavoitau A, Bhardwaj A, Stevens R. Neurological complications of transplantation. *J Intensive Care Med* 2011; 26: 209-22.
 68. Surman OS, Cosimi AB, DiMartini A. Psychiatric care of patients undergoing organ transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1753-61.
 69. Kayawake H, Chen-Yoshikawa TF, Motoyama H, Hamaji M, Nakajima D, Aoyama A, et al. Gastrointestinal complications after lung transplantation in Japanese patients. *Surgery Today* 2018; 48: 883-90.
 70. Meyer KC, Maloney JD. Gastroesophageal reflux in lung transplantation. In: Meyer KC, Raghu G, editors. *Gastroesophageal Reflux and the Lung*. New York: Humana Press; 2012.

71. Reder NP, Davis CS, Kovacs EJ, Fisichella PM. The diagnostic value of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms and detection of pepsin and bile acids in bronchoalveolar lavage fluid and exhaled breath condensate for identifying lung transplant recipients with GERD-induced aspiration. *Surg Endosc* 2014; 28: 1794-800.
72. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update-A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2006; 25: 745-55.
73. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34: 1-15.
74. Gilljam M, Chaparro C, Tullis E, Chan C, Keshavjee S, Hutcheon M. GI Complications After Lung Transplantation in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest* 2003; 123: 37-41.
75. Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal Complications of Transplant Immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 277-87.
76. Drewes AM, Munkholm P, Simrén M, Breivik H, Kongsgaard UE, Hatlebakk JG, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction-Recommendations of the Nordic Working Group. *Scand J Pain* 2016; 11: 111-22.
77. Steger AC, Timoney ASA, Griffen S, Salem RR, Williams G. The influence of immunosuppression on peptic ulceration following renal transplantation and the role of endoscopy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 289-92.
78. Gupta D, Sakorafas GH, McGregor CG, Harmsen WS, Farnell MB. Management of biliary tract disease in heart and lung transplant patients. *Surgery* 2000; 128: 641-49.
79. Galán AI, Fernández E, Morán D, Muñoz ME, Jiménez R. Cyclosporine A hepatotoxicity: effect of prolonged treatment with cyclosporine on biliary lipid secretion in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 260-5.
80. Frost AE, Keller CA. Anemia and erythropoietin levels in recipients of solid organ transplants. The Multi-Organ Transplant Group. *Transplantation* 1993; 56: 1008-11.
81. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, Nunez O, Wu CO, Sloand EM, et al. Distinct EBV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood* 2007; 109: 3219-24.
82. Hunt BJ, Amin S, Halil O, Yacoub M. The prevalence, course, and characteristics of chronic anemia after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 1251-56.
83. End A, Stift A, Wieselthaler G, Griesmacher A, Schlechta B, Koppensteiner R, et al. Anemia and erythropoietin levels in lung transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60: 1245-51.
84. University of Pittsburgh Medical Center Lung Transplantation Management Guidelines. Available at: https://pacmm.pitt.edu/MICU/PACCM_Fellows_Ed_2017. Accessed Feb 6, 2020.
85. Amital A, Shritit D, Raviv Y, Bendayan D, Sahar G, Bakal I, et al. Development of malignancy following lung transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 547-51.
86. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-95.
87. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891-901.
88. Anile M, Venuta F, Diso D, De Giacomo T, Rendina EA, Rolla M, et al. Malignancies following lung transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1983-4.

89. Adegunsoye A, Strek ME, Garrity E, Guzy R. *Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient*. *Chest* 2017; 152: 150-64.
90. Suthanthiran M, Hojo M, Maluccio M, Boffa DJ, Luan FL. *Post-transplantation malignancy: a cell autonomous mechanism with implications for therapy*. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009; 120: 369-88.
91. Minai OA, Shah S, Mazzone P, Budev MM, Sahoo D, Murthy S, et al. *Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: characteristics and outcomes*. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1404-9.
92. Rodrigues D, Borro JM, Amado J, Vaz AP. *Metachronous Pulmonary Neoplasms in Lung Transplantation-When They Arise in the Donor Lung: A Case Report*. *Transplant Proc* 2018; 50: 4075-9.
93. Dantal J, Souillou JP. *Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ transplantation*. *N Engl J Med* 2005; 352: 1371-3.
94. Nee R, Hurst FP, Dharnidharka VR, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. *Racial variation in the development of posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation* 2011; 92: 190-5.
95. Aris RM, Maia DM, Neuringer IP, Gott K, Kiley S, Gertis K, et al. *Post-transplantation lymphoproliferative disorder in the Epstein-Barr virus-naïve lung transplant recipient*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1712-7.
96. Wigle DA, Chaparro C, Humar A, Hutcheon MA, Chan CK, Keshavjee S. *Epstein-Barr virus serology and posttransplant lymphoproliferative disease in lung transplantation*. *Transplantation* 2001; 72: 1783-86.
97. Green M, Michaels MG. *Epstein-Barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder*. *Am J Transplant* 2013; 13: 41-54.
98. Bakker NA, van Imhoff GW, Verschuuren EA, van Son WJ, Homan van der Heide JJ, Veeger NJ, et al. *Early onset post-transplant lymphoproliferative disease is associated with allograft localization*. *Clin Transplant* 2005; 19: 327-34.
99. Reams BD, McAdams HP, Howell DN, Steele MP, Davis RD, Palmer SM. *Posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, presentation, and response to treatment in lung transplant recipients*. *Chest* 2003; 124: 1242-9.
100. Kumarasinghe G, Lavee O, Parker A, Nivison-Smith I, Milliken S, Dodds A, et al. *Post-transplant lymphoproliferative disease in heart and lung transplantation: Defining risk and prognostic factors*. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1406-14.
101. Petit B, Le Meur Y, Jaccard A, Paraf F, Robert CL, Bordessoule D, et al. *Influence of host-recipient origin on clinical aspects of posttransplantation lymphoproliferative disorders in kidney transplantation*. *Transplantation* 2002; 73: 265-71.
102. Penn I, Porat G. *Central nervous system lymphomas in organ allograft recipients*. *Transplantation* 1995; 59: 240-4.
103. Wagner HJ, Wessel M, Jabs W, Smets F, Fischer L, Offner G, et al. *Patients at risk for development of posttransplant lymphoproliferative disorder: plasma versus peripheral blood mononuclear cells as material for quantification of Epstein-Barr viral load by using real-time quantitative polymerase chain reaction*. *Transplantation* 2001; 72: 1012-9.
104. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, de la Camara R, Cordonnier C, Ward KN, et al. *Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia*. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757-70.
105. Nagle SJ, Reshef R, Tsai DE. *Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. *Clin Chest Med* 2017; 38: 771-83.

106. Knoop C, Kentos A, Rimmelink M, Garbar C, Goldman S, Feremans W, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after lung transplantation: first-line treatment with rituximab may induce complete remission. *Clin Transplant* 2006; 20: 179-87.
107. Trappe R, Oertel S, Leblond V, Mollee P, Sender M, Reinke P, et al. Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTLD-1 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 196-206.
108. Bollard CM, Rooney CM, Heslop HE. T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 510-9.
109. Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 456-64.
110. Funch DP, Walker AM, Schneider G, Ziyadeh NJ, Pescovitz MD. Ganciclovir and acyclovir reduce the risk of post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 2894-900.
111. Valapour M, Skeans MA, Heubner BM, Smith JM, Hertz MI, Edwards LB, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant* 2015; 15: 1-28.
112. Ison MG, Grossi P. AST Infectious Diseases Community of Practice. Donor-derived infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: 22-30.
113. Zamora MR. Cytomegalovirus and lung transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4: 1219-26.
114. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Asberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-60.
115. Koval CE. Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32: 581-97.
116. Aguilar-Guisado M, Givaldá J, Ussetti P, Ramos A, Morales P, Blanes M, et al. Pneumonia After Lung Transplantation in the Resitra Cohort. A Multicenter Prospective Study. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1989-96.
117. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 272-9.
118. Kabir V, Maertens J, Kuypers D. Fungal infections in solid organ transplantation: An update on diagnosis and treatment. *Transplant Rev (Orlando)* 2019; 33: 77-86.

Akciğer Naklinde İmmünespresif Tedavi

Pervin Korkmaz Ekren
Ali Özdil

Akciğer nakli terminal dönem akciğer hastalıklarında, uygun adaylarda, uygulanan son tedavi şeklidir. Günümüzde akciğer nakli uygulanma oranı giderek artmasına rağmen, uzun dönem sonuçları diğer organ nakillerine göre yeterince iyi değildir. İmmünespresif tedaviyle organ reddinin önlenmesi ve yoğun bakım şartlarındaki gelişmeyle, akciğer nakli olgularındaki yaşam süresi ve yaşam kalitesi olumlu yönde etkilenmiştir. Fakat akciğer nakli sonrası uygulanacak immünespresif tedavi konusu hala tartışmalı ve tedavi yaklaşımları merkezler arasında farklılıklar göstermektedir.

İlk akciğer nakli sırasındaki immünespresif tedavi yaklaşımı çok sınırlıyken (1,2); diğer solid organ nakilleri için giderek artan immünespresif ilaçlar konusundaki gelişmeler, akciğer naklindeki immünespresif tedavi yaklaşımına da olumlu katkı sağlamıştır. Tedavide kullanılan ilaçlar Amerika Birleşik Devletleri'nde "Food and Drug Administration" tarafından hala onay almamıştır (2). Türkiye'de de kullanımları için "endikasyon dışı ilaç kullanım"ı başvurusunda bulunmak gerekmektedir.

Organ nakillerindeki immünespresif tedavi şematik olarak iki fazdan oluşmaktadır. Başlangıç fazı hızlıca adaptif immüneyi baskılayan indüksiyon tedavisidir. İkinci faz ise idame tedavisidir. Bu bölümde akciğer naklinde uygulanan geleneksel ve yeni tedavi yaklaşımlarına değinilecektir.

İndüksiyon Tedavisi

İndüksiyon tedavisinde güçlü immünespresif ajanlar perioperatif ve erken postoperatif dönemde akut hücresel rejeksiyonu (ACR) önlemek (3,4) ve idame tedavisinde kalsinörin inhibitörleri (CNIs)'nin kullanımını geciktirmek, uygulanacak dozu

azaltmak ve renal fonksiyonların toparlaması için zaman kazanmak amacıyla kullanılmaktadır. 2018 yılında yayınlanan "International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)" kayıtlarına göre, 2016 yılında akciğer transplantasyonu yapılan yetişkin olguların %76'sı indüksiyon tedavisi uygulanmıştır (5).

İndüksiyon tedavisinde IL-2R Antagonistlerini (IL-2RA) kullanım oranı artarken, anti-lenfosit/anti-timosit globulin kullanım oranları azalma eğilimindedir. Tedavi alan olguların neredeyse %80'inde ILR-2A'lar kullanılmıştır (5). İkinci sırada da poliklonal anti-lenfosit antikorlar yer almaktadır.

Basiliximab ve daclizumab, rekombinant chimeric monoklonal antikorlardır. Özellikle T lenfosit yüzeyindeki CD25 olarak bilinen IL-2R alfa antijenine bağlanarak etki gösteren IL2RA'dır. IL-2 reseptör aracılığıyla oluşan sinyal iletimini bloke ederek; T hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını, tüketime yol açmadan engeller. İyi tolere edilmesine rağmen, allereaktivite ve tolerans arasındaki hassas dengenin bozulmasına yol açabilir (6). Basiliximab 20 mg/gün transplantasyon günü ve postoperatif dördüncü günde uygulanmaktadır. Nadiren hipersensivite ve sitokin salınım sendromuna yol açabilmektedir.

Anti-timosit globülin (ATG) bir poliklonal antikordur. Çeşitli hücrelerin yüzeylerindeki antijenlere bağlanmakla birlikte en yaygın etkisi T hücreleri üzerindedir ve onların supresyonuna yol açar (7). Thymoglobulin (tavşan orjinli) 1.5 mg/kg/gün dozunda en az 6 saatlik infüzyolla verilir ve 2-3 gün tekrarlanır. ATGAM (at orjinli) 7.5-15 mg/kg/gün ve posttransplat dönemde 3-5 gün olarak uygulanır. Yan etkileri arasında lökopeni, sitokin salınım sendromu, anafaksi, anemi, trombositopeni ve serum hastalığı yer alırken; artmış enfeksiyon ve malignite riski mevcuttur (7). Öncesinde glukokortikoid, antihistaminik ve antipretikten oluşan premedikasyon uygulanması önerilmektedir.

Alemtuzumab, anti-CD52 etkinlikte insan kaynaklı monoklonal bir antikordur. T ve B lenfosit, natural Killer hücrelerini ve makrofojları etkiler. Aktivasyonu hücre lizisi yaparak immunsupresyona yol açar (8,9). B lenfositler üzerindeki etkisi 3-6 ay kadar, T lenfositler üzerindeki etkisi de 12-24 ay kadar sürmektedir (8,10). İntraoperatif veya postoperatif yoğun bakımda, 30 mg iv infüzyon şeklinde tek doz olarak verilmektedir. En sık yan etki olarak enfeksiyon riski bildirilirken, derin sitopeni ve infüzyona bağlı anafaksi diğer bildirilen yan etkilerdir (11).

International Society for Heart and Lung Transplantation kayıtlarından 4000 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği ilk çalışmada; indüksiyon tedavisinde IL2RA uygulanan tek veya çift akciğer nakli yapılanlar ile ATG uygulanan çift taraflı akciğer nakli yapılan olguların, dört yıllık yaşam süresi açısından indüksiyon tedavisi almayanlara göre avantajlı oldukları görülmüştür (3). Furya ve ark. Basiliximab ve alemtuzumab

kullanılan olgular ile indüksiyon tedavisi almayanları karşılaştırmışlar hem yaşam süresi hem de kronik rejeksiyona kadar geçen süre açısından indüksiyon tedavisi alanlar lehine olumlu sonuçlar olduğunu saptamışlardır (12). Alemtuzumab etkinliğini geleneksel yaklaşım ile karşılaştıran meta-analizde; ATG (OR, 0.22; 95% CI, 0.11–0.42; $p < 0.001$) ve de Basiliximab (OR, 0.12; 95% CI, 0.03–0.55; $p < 0.01$) alanlara göre akut rejeksiyon saptanma oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yapılan analizde sadece iki randomize kontrollü çalışma içermesine rağmen, alemtuzumab kullanımının, diğer indüksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlara göre, akut rejeksiyon gelişimini azaltma açısından yararlı olduğu bulunmuştur (OR, 0.18; 95% CI, 0.09–0.34; $p < 0.001$). Önemli yan etkisi olan enfeksiyon açısından değerlendirildiğinde de, Alemtuzumab ve basiliximab alanlar arasında fark saptanmamıştır (13). Son olarak yayınlanan, Benazzo ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada kronik böbrek yetmezliği indüksiyon tedavisi almayanlarda %52.2, ATG alanlarda %60, alemtuzumab kullanılanlarda %36.6 olarak bulunmuştur ($p = 0.001$). Takiplerinde de ilk iki grubun kreatinin değerleri, alemtuzumab alanlara göre anlamlı olarak artmıştır. İlk bir yıl içinde enfeksiyon oranı alemtuzumab grubunda daha az saptanırken ($p < 0.001$), ilerleyen yıllarda oran tersine dönmüştür. Enfeksiyon oranı indüksiyon tedavisi almayanlarda %15.8, ATG verilenlerde %19.1, alemtuzumab grubunda ise %22.7 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$); malignite, aspergillus enfeksiyonu ve CMV hastalığı açısından üç grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Bu çalışma değerlendirilirken grupların hasta demografik ve perioperatif özellikleri arasında fark olduğu göze alınmalıdır (14).

Günümüzde akciğer naklinde uygulanacak indüksiyon tedavisi konusunda kılavuz oluşturacak kadar anlamlı sonuçlar henüz yoktur. Sağkalım üzerine etkisi de, çok merkezli klinik çalışmalar yapılmadıkça belirsiz kalacaktır.

İdame Tedavisi

Rejeksiyonu azaltmak amacıyla ömür boyu kullanılması gereken idame tedavisi genellikle üç ilaç grubunun kombinasyonundan oluşmaktadır. Bu kombinasyon merkezden merkeze veya hastadan hastaya değişmekle birlikte; antimetabolitler (azatiopürin veya mikofenolat), kalsinörin inhibitörleri (cyclosporine veya tacrolimus) ve kortikosteroidden oluşmaktadır. Son ISHLT verilerine posttransplantasyon birinci yılda en sık kullanılan kombinasyon mikofenolat, takrolimus ve prednizondur (5).

Antimetabolitler

Azatiopürin

Kullanıma giren ilk anti-proliferatif ilaçtır. İn vivo olarak 6-merkaptopurine dönüş-

türülür ve ardından oluşan bileşikler, kopyalanan hücrelerin DNA'sına dahil olarak çoğalmalarını engellemektedir (15). Sonuç olarak T ve B hücrelerinin çoğalmasını, nükleotid sentezini engelleyerek inhibe etmektedir. Yan etkileri arasında ciddi lökopeni, trombositopeni, anemi, hepatotoksitesite (transaminlerde ve kolestaz enzimlerinde yükselme) ve nadiren de pankretit vardır. Bulantı, kusma, ishal görülebilmektedir. Başlama dozu 1–2 mg/kg/gün olarak önerilmekte (oral veya iv) ve doz lökopeni gelişmesini önleyecek şekilde düzenlenmektedir. Tedaviye xanthine oxidase inhibitörleri ekleneceği zaman, kullanılan azatiopürin dozunun %75 olarak azaltılması gerekmektedir. Çünkü xanthine oxidase inhibitörleri 6-merkaptopurine'in metabolitlerine dönüşümüne neden olmaktadır. Dolayısıyla iki ilağın kombinasyonu kemik iliği supresyonunda önemli artış meydana gelmektedir. Ayrıca antikoagulan olarak kullanılan warfarinin etkisini azaltmaktadır.

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil ve mikofenolat sodyum'un aktif metaboliti mikofenolik asittir. Bu metabolit inozine monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek T ve B lenfosit çoğalmalarını engellemektedir (15).

Mikofenolat mofetil, nakilden 72 saat sonra günde iki kez 250 mg olarak başlanmaktadır. Takrolimusla kullanıldığında 2000 mg/gün, siklosporinle kullanıldığında 3000 mg/gün olacak şekilde kademeli olarak günde iki kez 250 mg'lık artış yapılıır. Alternatif olarak da tedaviye hedef dozla başlanabilir. Doz ayarlaması lökosit sayısına göre yapılmaktadır. Bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı gibi yan etkileri vardır. İshal ilaç kullanımından aylar sonra bile ortaya çıkabilmektedir. Gastrointestinal intolerans olduğu takdirde günlük doz üç veya dörde bölünerek alınabilir ya da enterik kaplı olan mikofenolat sodyuma geçilir. Oral dozun aç olarak alınması veya toleransı arttırmak için eğer yemekle alınıyorsa hep aynı saatte alınması önerilmektedir.

Mikofenolat sodyum, 360 ile 720 mg olacak şekilde günde oral olarak iki kez, aç karnına alınmaktadır. Mikofenolat mofetilin 1000 mg'ı 720 mg mikofenolat sodyuma denk gelmektedir. Günlük doz yine lökosit değerine göre ayarlanmaktadır. Bulantı, kusma, diyare, miyelosupresyon, anemi yan etkileri arasındadır.

McNeil ve ark. tarafından yapılan uluslararası çalışmada azatiopürin ve mikofenolat mofetilin, siklosporin ve kortikosteroidle yapılan kombinasyon tedavileri karşılaştırılmış; iki grup arasında ACR veya bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) gelişimi, 3 yıllık yaşam süresi açısından fark saptanmamıştır. Fakat azatiopürin tedavisinin bırakılma oranı, mikofenolata göre daha yüksek olarak izlenmiştir (%59.6 vs %46.5) (16). Prospektif, randomize kontrollü olarak yapılan diğer çalışmada yine olgular siklosporin ve kortikosteroid tedavisine ek olarak azatiopürin veya mikofenolat mo-

fetil almışlar; 6 aydaki biyopsi kanatlı grade II ve üzeri akut rejeksiyon ve mortalite oranları benzer olarak bulunmuştur (17).

mTOR İnhibitörleri

Sirolimus ve everolimus, mTOR inhibitör sınıfında yer alan iki yeni anti-proliferatif ilaçtır. İntrasellüler immunofilin FK506 bağlanma proteinine bağlanarak, hücrelerin G1 fazından S fazına geçmesini engellemektedirler. Sonuç olarak T lenfosit aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe ederler (15). mTOR inhibitörlerine, yara iyileşmesinde gecikmeye neden olması nedeniyle en az nakilden 3 ay sonra başlanmalıdır.

Sirolimus siklosporinle kullanıldığında, siklosporinin dozu 1/2–2/3 oranında azaltılmalıdır. Ayrıca siklosporinden dört saat sonra alınmalıdır. Başlangıç dozu oral olarak 2mg/gündür. Tedavide kalsinörin inhibitörü yoksa trough kan düzeyinin 8–12 ng/mL arasında, kalsinörin inhibitörü kullanılıyorsa kan düzeyinin 4–8 ng/mL arasında olacak şekilde dozun ayarlanması gerekmektedir. Hedef düzeye tedavi başlangıcından 3–4 gün, her hangi bir doz değişikliği yapıldığı takdirde de yedi gün sonra ulaşılır. Karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önemlidir. Artmış derin ven trombüsü riskini beraberinde getirmektedir. Yara iyileşmesinde gecikme, havayolu anastomozunda ölümcül olabilecek ayrışmalar, miyelosupresyon, bulantı, kusma ve akciğer toksisitesi önemli yan etkilerindedir.

Everolimus, 1.5 mg oral olarak her 12 saatte bir olacak şekilde başlanır. Siklosporin ve glikokortikoid ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında trough kan düzeyi 3–12 ng/mL arasında olacak şekilde doz ayarlaması yapılmaktadır. Takrolimusla kullanıldığında hedef kan düzeyine ulaşmak için siklosporinle kombinasyonuna göre hedef düzeye ulaşmak amacıyla daha yüksek dozda alınması gerekebilir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin, kan şekerinin takibi gerekmektedir.

Özellikle mTOR inhibitörlerini tedaviye eklenmesiyle, kalsinörin inhibitör dozlarının düşüleceği ve en önemli yan etkilerden biri olan nefrotoksitenin azalacağı düşünülmüştür. Yüz doksan akciğer nakli yapılan hasta, transplantasyonun 28. günü mikofenolat mofetil veya everolimus alacak şekilde randomize edildiklerinde; siklosporin dozu %20–28 kadar everolimus alan olgularda azalmıştır. Biyopsi kanıtlı ACR, BOS, CMV viremi, lökopeni ve alt solunum yolu enfeksiyon oranları everolimus grubunda daha az olarak saptanmıştır. Fakat burada çalışmaya dahil olan olguların sadece %51'i çalışmayı tamamlayabilmiş ve birincil sonlanım noktası olan BOS'suz geçen yaşam süresini saptamak için de çalışmanın gücü yeterli değildir. Ayrıca ilaç ilişkili trombotik mikroanjyopatiyi de içeren ciddi yan etkiler yine everolimus grubunda daha yüksek olarak gözlenmiştir. On ikinci ve 24. aydaki renal fonksiyonlar arasında da gruplar arasında fark bulunmamıştır (18). Üç yıllık BOS'suz geçen süreyi

değerlendiren, 165 hastanın yer aldığı diğer çalışmada da olgulara siklosporin ve steroide ek olarak, tedavide everolimus veya mikofenolat sodyum verilmiştir. Everolimus nakilden 1–3 ay sonra anastomoz iyileşmesinden sonra başlanmıştır. BOS'suz geçen süre iki grupta benzerken; ACR, lökopeni, diyare ve CMV enfeksiyonu mikofenolat sodyum alan grupta daha yüksek oranda izlenmiştir. Renal fonksiyonlarda yine her hangi bir fark saptanmamıştır (19).

Belatacept

Antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki ko-stimulator ligandlarına bağlanarak selektif ko-stimulator blokajı yapar. Böylece T hücrelerinin aktivasyonunu engellemiş olur. Böbrek transplantasyonu yapılan olgularda kullanım onayı bulunmaktadır. Bu olgularda siklosporin kullananlara göre; glomerüler filtrasyonun, greft ve hasta yaşam süresinin arttığı, metabolik ve kardiyovasküler durumlarının düzeldiği gözlenmiştir (20,21).

Renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkisi olan bu ilacın, akciğer nakli yapılan ve CNI kullanamayan olgulardaki kullanımıyla ilgili literatürde olgu serileri dışında yeterince bilgi bulunmamaktadır (22,23).

Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin

İlk kullanılan kalsinörin inhibitörüdür. T lenfositlerindeki intrasellüler siklofiline bağlanarak, IL-2 ve diğer inflamatuvar proteinlerin transkripsiyonuna engel olmaktadır. Böylece T lenfositlerinin aktivasyonunu ve çoğalmasını inhibe etmektedir (24). 2–3 mg/kg/gün iv. 24 saate infüzyon veya günde iki kez, dört saatlik infüzyonla 1–1.5 mg/kg olacak şekilde hasta oral formunu alana kadar uygulanır. Oral doz 3–5 mg/kg, günde iki kez olacak şekilde verilir. Teröpatik doz aralığı için trough (C0) değeri veya alınan dozdan iki saat sonra bakılan C2 değeri monitörize edilmektedir. Akciğer transplantasyonu olguları için eğri altında kalan alanın, C2 değeriyle C0'dan daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (25). Doz ayarlaması C0 için 250–350 ng/mL ve C2 için 900–1200 ng/mL aralığında olacak şekilde yapılır. Magnezyum, potasyum ve renal fonksiyonların takibi önemlidir. Sitokrom P450 enzimi tarafından metabolize edildiğinden dolayı birçok ilaçla kan düzeyi değişebilmektedir. Dolayısıyla ilaç-ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, gingival hipertrofi, nörotoksisite (tremor, baş ağrısı, ensefalopati, lokal kayıp) ve hirsütizm önemli yan etkileridir.

Takrolimus

Intrasellüler FKBP12'ye bağlanarak oluşturduğu kompleksle IL-2'yi içeren sitokinlerin

sentezini bloke ederek, T lenfosit çoğalmasını ve aktivasyonunu önlemektedir (26). Siklosporinden 10–100 kat daha güçlüdür. Paranteral başlangıç dozu 0.03–0.05 mg/kg/gün, 24 saat infüzyon olarak veya bu doz ikiye bölünmüş şekilde 4 saatlik infüzyon şeklinde uygulanabilir. Oral doza geçildiğinde paranteral dozun dört katı olarak tedavi düzenlenir. Oral tedaviyi tolere edemeyen ve toksisite nedeniyle iv. uygulamadan kaçınılan olgularda, takrolimus kapsülün oral dozunun yarısı kadar sublingual uygulanması diğer bir alternatiftir (27). Sublingual doz 0.04–0.05 mg/kg/gün ve ikiye bölünmüş olarak uygulanır. Doz ayarlaması trough kan düzeyi 8–15 ng/mL olacak şekilde ayarlanır.

Takrolimusa bağlı komplikasyonları azaltmak için yeni formüller üzerinde çalışılmıştır. Uzun salınımlı, günde tek doz kullanılan preparatla farmakokinetik, terapötik aralığın optimizasyonu ve hastanın uyumu açısından olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (28) 28. Töropetik aralıkta kalan ilaç süresinin artmasıyla kronik rejeksiyonda, ACR'de ve akut böbrek hasarlanmasında önemli azalmalar mevcuttur (2). Akciğer naklinde kullanımı için onay alınmamasına rağmen pratikte kullanımı giderek artmaktadır.

Kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kalsiyum-magnezyum ve potasyum düzeyi kontrol edilmelidir. Sitokrom P450 enzim sistemiyle metabolize olduğundan ilaç-ilaç etkileşimine dikkat edilmelidir. Renal disfonksiyon, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, mental durumda değişiklik, baş ağrısı ve fokal nörolojik kayıp yan etkileri arasında yer almaktadır. Siklosporine göre daha az hipertansiyon ve hiperlipidemiye yol açarken, daha çok diyabet gelişimine ve nörotoksisiteye neden olmaktadır (27,29–31).

Kortikosteroid

Kortikosteroid solid organ nakillerinde hem indüksiyon ve idame tedavisinde hem de ACR tedavisinde en önemli ilaçtır. En sık olarak metilprednizolon ve prednizon kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar etkisini NFkB yolağını inhibe ederek; T hücre çoğalmasını önleyerek, makrofaj aktivitesini azaltarak, sitokin üretimini inhibe ederek ve lenfosit migrasyonunu değiştirerek göstermektedir (32). Operasyon sırasında 500–1000 mg olarak başlanmakta ve kademeli olarak haftalar ve aylar içinde doz azaltılarak 5–10 mg/gün olacak şekilde tedaviye devam edilmektedir. Hipertansiyon, kilo alma, hiperlipidemi, hiperglisemi ve diyabet, osteoporoz ve artmış kırık riski, katarakt gelişimi, yara iyileşmesinde gecikme, psikolojik sorunlar ve enfeksiyon riskinde artış gibi yan etkileri vardır. Rejeksiyon gelişim riski nedeniyle steroidin tamamen kesilmesi söz konusu olmamakla birlikte, yan etkilerinden kaçınmak amacıyla doz mümkün olan en kısa sürede, optimal akciğer fonksiyonlarını sağlayacak şekilde,

düşürülmelidir. Akciğer naklinde steroid içermeyen tedavi rejimleri neredeyse yok denecek kadar azdır ve bunlarda da sınırlı başarı söz konusudur (33,34).

Antikor Aracılı Rejeksiyonda Kullanılan İlaçlar

Son zamanlarda akciğer nakli alıcılarında, tanımlaması için görüş birliği oluşturulmasına rağmen tedavisiyle ilgili henüz bir netlik yoktur. Alıcı tarafından donör spesifik HLA'lara karşı antikor oluşmakta ve gerçekleşen immunoolojik olaylar sonucu, yeni akciğer fonksiyon kaybetmektedir (35). Tedavideki temel yaklaşım alıcının do- laşımında bulunan bu antikorları yıkmak veya uzaklaştırmak olmasına rağmen klinik yanıt yetersizdir. Literatürde paranteral olarak metilprednizolon, immune globülin (IVIG), plazmaferez ve rituximabın kullanıldığı görülmektedir (36).

Bortezomib, proteazom inhibitörüdür ve pro-apoptotik etkisi vardır. Akciğer nak- linde operasyon öncesi desensitizasyon ve antikor aracılı rejeksiyon tedavisinde kulla- nılmış; olumlu sonuçları kadar olumsuz sonuçlar da bildirilmiştir (37,38). Doza bağlı trombositopeni, nefrotksisite, inatçı bulantı, CMV hastalığı ve akciğer enfeksiyonu gibi yan etkileri mevcuttur. Carfizomib, ikinci jenerasyon proteazom inhibitörüdür. Geri dönüşümsüz bağlantı aktivitesi, uzun yarılanma ömrü ve daha selektif etkisi vardır.

Eculizumab ise Anti-C5 antikorudur. Akciğer nakli olan ve multiple Class-II DR ve DQ DSA aracılığıyla antikor aracılı rejeksiyon gelişen olguda; bortezomab, ri- tuximab, IVIG ve plazmaferezin yanında tedaviye eklenmiştir. Olgunun ECMO'dan ayrılmasının ve radyolojik düzelmesinin tedaviye eculizumab'ın eklenmesiyle olduğu gözlenmiştir (39).

Akciğer nakli diğer solid organ nakillerine göre hem çalışmalarda hem de yeni immunsupresanların tedavide kullanılmasında geriden gelmektedir. Kalsinörin in- hibitörleri hala idame tedavisinde en önemli ilaç olma özelliğini korumaktadır. Bu ilaçların kullanımıyla da önemli yan etkiler görülebilmekte, artan yaş ve daha çok komorbiditesi olan olguların akciğer nakline gitmesiyle de yan etki gelişme riski art- maktadır. Özellikle renal fonksiyonları daha az etkileyecek molekül ve tedavi kombi- nasyonları önem taşımaktadır. Ayrıca gerek indüksiyon gerek de idame tedavisinin transplantasyon merkezleri arasında farklılık gösterebileceği ve de tedavilerin bireye göre düzenleneceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Walker GR. Lung Homotransplantation In Man. JAMA 1963; 186: 1065-74.
2. Chandrashekar S, Crow Pharm SA, Shah SZ, Arendt Pharm CJ, Kennedy CC. Immunosuppres-

- sion for Lung Transplantation: Current and Future. *Curr Transplant Rep* 2018; 5: 212-9.
3. Hachem RR, Edwards LB, Yusef RD, Chakinala MM, Alexander Patterson G, Trulock EP. The impact of induction on survival after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. *Clin Transplant* 2008; 22: 603-8.
 4. Scheffert JL, Raza K. Immunosuppression in lung transplantation. *J Thorac Dis* 2014; 6: 1039-53.
 5. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D Jr, Kucheryavaya AY, Toll AE, 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.
 6. Rech AJ, Vonderheide RH. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1174: 99-106.
 7. Deeks ED, Keating GM. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs* 2009; 69: 1483-512.
 8. Heidt S, Hester J, Shankar S, Friend PJ, Wood KJ. B cell repopulation after alemtuzumab induction-transient increase in transitional B cells and long-term dominance of naïve B cells. *Am J Transplant* 2012; 12: 1784-92.
 9. Morris PJ, Russell NK. Alemtuzumab (Campath-1H): a systematic review in organ transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 1361-7.
 10. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, et al. Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1007-18.
 11. Ciancio G, Burke GW. Alemtuzumab (Campath-1H) in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 15-20.
 12. Furuya Y, Jayarajan SN, Taghavi S, Cordova FC, Patel N, Shiose A, et al. The Impact of Alemtuzumab and Basiliximab Induction on Patient Survival and Time to Bronchiolitis Obliterans Syndrome in Double Lung Transplantation Recipients. *Am J Transplant* 2016; 16: 2334-41.
 13. Li KHC, Ho JCS, Recaldin B, Gong M, Ho J, Li G, et al. Acute Cellular Rejection and Infection Rates in Alemtuzumab vs Traditional Induction Therapy Agents for Lung and Heart Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Transplant Proc* 2018; 50: 3723-31.
 14. Benazzo A, Schwarz S, Muckenhuber M, Schweiger T, Muraközy G, Moser B, et al. Alemtuzumab induction combined with reduced maintenance immunosuppression is associated with improved outcomes after lung transplantation: A single centre experience. *PLoS One* 2019; 14: e0210443.
 15. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.
 16. McNeil K, Glanville AR, Wahlers T, Knoop C, Speich R, Mamelok RD, et al. Comparison of mycophenolate mofetil and azathioprine for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome in de novo lung transplant recipients. *Transplantation* 2006; 81: 998-1003.
 17. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, Miralles AP, Lawrence CM, Rea JB, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-6.
 18. Strueber M, Warnecke G, Fuge J, Simon AR, Zhang R, Welte T, et al. Everolimus Versus Mycophenolate Mofetil De Novo After Lung Transplantation: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 3171-80.
 19. Glanville AR, Aboyoun C, Klepetko W, Reichenspurner H, Treede H, Verschuuren EA, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 16-25.
 20. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III

- study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). Am J Transplant 2010; 10: 535-46.*
21. Vincenti F, Larsen CP, Alberu J, Bresnahan B, Garcia VD, Kothari J, et al. Three-year outcomes from BENEFIT, a randomized, active-controlled, parallel-group study in adult kidney transplant recipients. *Am J Transplant 2012; 12: 210-7.*
 22. Iasella CJ, Winstead RJ, Moore CA, Johnson BA, Feinberg AT, Morrell MR, et al. Maintenance Belatacept-Based Immunosuppression in Lung Transplantation Recipients Who Failed Calcineurin Inhibitors. *Transplantation 2018; 102: 171-7.*
 23. Timofte I, Terrin M, Barr E, Sanchez P, Kim J, Reed R, et al. Belatacept for renal rescue in lung transplant patients. *Transpl Int 2016; 29: 453-63.*
 24. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology 2000; 47: 119-25.*
 25. Jaksch P, Kocher A, Neuhauser P, Sarahrudi K, Seweryn J, Wisser W, et al. Monitoring C2 level predicts exposure in maintenance lung transplant patients receiving the microemulsion formulation of cyclosporine (Neoral). *J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1076-80.*
 26. Bhorade SM, Stern E. Immunosuppression for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 47-53.*
 27. Watkins KD, Boettger RF, Hanger KM, Leard LE, Golden JA, Hoopes CW, et al. Use of sublingual tacrolimus in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant 2012; 31: 127-32.*
 28. Ho ET, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Once-daily extended-release versus twice-daily standard-release tacrolimus in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation 2013; 95: 1120-8.*
 29. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant 2004; 4: 583-95.*
 30. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant 2006; 6: 1578-85.*
 31. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 1177-87.*
 32. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol 2006; 148: 245-54.*
 33. Borro JM, Solé A, De la Torre M, Pastor A, Tarazona V. Steroid withdrawal in lung transplant recipients. *Transplant Proc 2005; 37: 3991-3.*
 34. Shritit D, Bendayan D, Sulkes J, Bar-Gil Shritit A, Huerta M, Kramer MR. Successful steroid withdrawal in lung transplant recipients: result of a pilot study. *Respir Med 2005; 99: 596-601.*
 35. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant 2016; 35: 397-406.*
 36. Kulkarni HS, Bemiss BC, Hachem RR. Antibody-mediated Rejection in Lung Transplantation. *Curr Transplant Rep 2015; 2: 316-23.*
 37. Snyder LD, Gray AL, Reynolds JM, Arepally GM, Bedoya A, Hartwig MG, et al. Antibody desensitization therapy in highly sensitized lung transplant candidates. *Am J Transplant 2014; 14: 849-56.*
 38. Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, Byers DE, Iuppa JA, Bennett Bain K, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant 2013; 32: 1034-40.*
 39. Dawson KL, Parulekar A, Seethamraju H. Treatment of hyperacute antibody-mediated lung allograft rejection with eculizumab. *J Heart Lung Transplant 2012; 31: 1325-6.*