

İdiyopatik Pulmoner Fibroziste Akciğer Transplantasyonu

Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Dr. Remzi BAĞ¹, Dr. Esen KIYAN²

¹ Akciğer Nakli Programı ve Pulmoner Hipertansiyon Merkezi Direktörü, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, Pritzker Tıp Fakültesi, Chicago Üniversitesi, Chicago, US

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Akciğer nakli son dönem diffüz parankimal akciğer hastalıklarında, özellikle idiyopatik pulmoner fibroziste (İPF) daha iyi yaşam kalitesi sağlayarak yaşamı kurtaran bir tedavi haline dönüşmüştür. İPF'nin öngörülemeyen ve değişken klinik seyri göz önüne alındığında, hastalar akciğer fonksiyonuna bakılmaksızın tanı konulur konulmaz nakil için değerlendirmek üzere yönlendirilmelidir. Hafif ile orta dereceli İPF için mevcut yeni tıbbi tedaviler ile akciğer transplantasyonuna olan gereksinim ertelenebilir, ancak nakil ileri evre hastalığın kesin tedavisi olmaya devam etmektedir. Eşlik eden hastalıkların akciğer naklinden önce optimize edilmesi gerekir. Akciğer naklinden sonra çok sayıda kısa ve uzun vadeli komplikasyonlar vardır. Bu derlemede, İPF'de akciğer transplantasyonu için yönlendirme, listeleme, cerrahi seçenekler, komplikasyonlar ve sonuçlar dahil olmak üzere son literatürün gözden geçirilmesini amaçlıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer nakli, idiyopatik pulmoner fibrozis, sağkalım, komplikasyonlar.

SUMMARY

Lung transplantation has evolved into a life-saving treatment with improved survival and better quality of life for patients with end-stage diffuse parenchymal lung diseases, particularly idiopathic pulmonary fibrosis. Considering unpredictable and variable clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis with limited survival without lung transplantation, patients are best referred for evaluation upon diagnosis regardless of lung function. With the available new medical therapies for mild to moderate IPF, the need for lung transplantation may be postponed but it remains the definitive treatment for advanced disease. Co-morbidities need to be optimized prior to lung transplantation. There are numerous short and long term complications following lung transplantation. We aim to provide a review of the recent literature for lung transplantation in IPF including referral, listing, surgical options, complications and outcomes.

Keywords: Lung transplantation, idiopathic pulmonary fibrosis, survival, complications.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Remzi BAĞ, M.D.

The University of Chicago Medicine 5841 S. Maryland Ave. | Rm. L-011, MC0999 | Chicago, IL 60637

e-posta: rbag@uchicago.edu

DOI: 10.5152/gghs.2017.0022

GİRİŞ

Akciğer transplantasyonu, tıbbi ve diğer cerrahi tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen son aşama pulmoner hastalığı olan seçilmiş bireyler için gelişmiş ülkelerde artık yerleşmiş bir tedavidir. 1981'deki ilk başarılı kombine kalp ve akciğer naklinden beri, diğer solid organ transplantasyonunun izlerini takip ederek kademeli olarak gelişmesine devam etmiştir⁽¹⁾. Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği (ISHLT) son verilerine göre, dünya genelinde 30 Haziran 2015 itibarıyla, 55.795 yetişkin akciğer ve 3.879 yetişkin kalp-akciğer nakli gerçekleştirildi⁽²⁾. Bu verilerin dünya çapındaki akciğer nakli faaliyetinin yaklaşık üçte ikisini temsil ettiği düşünülürse, günümüze kadar 80.000'in üzerinde nakil yapıldığı sonuncuna varılır. Bu bulguya rağmen, transplantasyon oranı, akciğer nakli ihtiyacı olan solunum yetmezliği olan hastaların sayısına göre önemli ölçüde düşüktür. Dünya genelinde günümüze kadar yıllık en fazla transplantasyon 2014 yılında, 134 katılımcı nakil merkezinde 3.973 erişkin akciğer transplantasyon prosedürü ile gerçekleştirilmiştir⁽²⁾. Nakil yapılan merkezlerin ancak %10'unda (16 merkez) yılda elli den fazla operasyon yapılmakta, bu da bütün transplantasyon aktivitesinin %35'ini oluşturmaktadır. Nakillerin üçte biri tek akciğer nakli, kalanı bilateral yapılmakta, kombine kalp-akciğer nakli veya canlı donörden lobar transplantasyon ise son derece sınırlı olarak uygulanmaktadır.

Kanser dışındaki bütün son evre akciğer hastalıklarında, transplantasyon hayat kalitesini ve sağkalımı olumlu etkilemektedir. Son yıllarda, interstisyel akciğer hastalıklarının nakildeki payı artmakla birlikte, dünya geneline bakıldığında en yaygın endikasyon %36.5 ile kronik obstruktif akciğer hastalığıdır (KOA). 1999-2014 yılları arasında Alfa-1 antitripsin eksikliği olmayan KOAH'lı alıcıların oranı %40'dan %30'a kademeli olarak azalırken, idiyopatik interstisyel pnömoni (İİP) nakil yüzdesi %16'dan %33'e yükselmiştir. İİP'ler ile ri yaşlarda görüldüğünden, 65 yaş üstü nakillerin çoğunluğunu bu hastalar oluşturmaktadır. Kistik fibroz dahil bronşiektaziler nakil vakalarının %18.5'ini, pulmoner arter hipertansiyonu %4.4'ünü, re-transplant %4.1'ini oluşturmaktadır. Sarkoidoz, lenfanjiyomiyomatoz, bronşiolitis obliterans ve diğer pek çok selim durum kalan %6.8 olguları oluşturmaktadır⁽²⁾.

Türkiye'de Akciğer Nakli

Ülkemizde solid organ nakillerindeki gelişmeler dikkate alındığında akciğer naklinde geri kalınmıştır. Ülkemizde ilk akciğer nakli 1998 yılında Dokuz Eylül

Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiştir. Kompleks konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyonu olan dokuz yaşında bir kız çocuğuna kalp-akciğer nakli yapılmıştır⁽³⁾. Sonraki 10 yılda birkaç tane kalp-akciğer ve sadece akciğer nakli gerçekleştirilmiş, ancak başarı elde edilememiştir⁽⁴⁾. İlk başarılı akciğer nakli 2009 yılında Süreyyapaşa Akciğer Transplantasyon Çalışma Grubu tarafından silikozis nedeni ile 34 yaşında bir erkek hastaya yapılmıştır⁽⁵⁾. Tek akciğer nakli yapılan bu olgu 3.5 yıl yaşamıştır. Aynı yıl Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 15 yaşında bir çocuğa bilateral akciğer nakli gerçekleştirilmiştir⁽⁶⁾. Bu olgu üç yıl yaşamış ve kronik rejeksiyon nedeni ile yapılan re-transplantasyon sonrasında erken dönemde kaybedilmiştir. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığının resmi sayfasına göre 2011-31 Aralık 2016 tarihleri arasında yapılan toplam akciğer nakli 147 olarak bildirilmiştir (yıllara göre nakil sayısı sırası ile 5, 25, 32, 33, 30, 22). 2017 yılında 30 Mart 2017 tarihine kadar nakil yapılan olgu sayısı sekizdir⁽⁷⁾.

Türkiye'de akciğer nakli yapılan olguların uzun dönem sonuçları ilk olarak 2017 yılında yayınlanmıştır⁽⁸⁾. Bu çalışmada, Yedikule Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 29 hastaya (17 erkek, 12 kadın; ortalama yaş 41.4 ± 11.7 yıl) yapılan 31 akciğer nakli (21 çift taraflı, 8 tek taraflı ve iki tekrar nakil) retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Nakil endikasyonları bronşiektazi (n= 9), amfizem (n= 8), interstisyel akciğer hastalığı (n= 6), sarkoidoz (n= 2), akciğer nakli sonrası yaygın bronş darlığı (n= 2) ve diğer nedenler (n= 4) olarak bildirilmiştir. Hastaların nakil listesinde bekleme süresi 6.3 ± 4.8 ay (1-19 ay), ameliyat sırasında ekstrakorporeal membran oksijenizasyon gereksinimi %45.1 ve erken mortalite %25.8 (n= 8) saptanmıştır. Bir yıllık sağkalım %59.2 ± 9.6 iken, erken mortaliteler çıkarıldıktan sonraki bir yıllık sağkalım %78.2 ± 9.6 saptanmıştır.

İPF Hastası Nakil için Ne Zaman Yönlendirilmelidir?

Hastanın nakil değerlendirmesi için sevkini zamanlaması çok önemlidir ve hastanın kapsamlı değerlendirilmesine, komorbiditelerin tanımlanması ve optimizasyonuna, nutrisyonel ve fonksiyonel durumun iyileştirilmesine ve yaşamı değiştiren transplantasyon olayı için hasta ve ailenin hazırlanmasına olanak tanır⁽⁹⁾. İPF'deki son evre hastalıklarda, genel olarak, potansiyel transplant adaylarının tanımlanması ve yönlendirilmesi, listede uzun sürebilecek bekleme sağ salım tamamlayacak kadar erken ve listele-

meye engel olabilecek debilite ve komorbid durumlar gelişmeden gerçekleşmelidir. Bununla beraber, İPF, tanı konulduktan sonraki iki-üç yıllık medyan sağkalım süresi ile sağkalım olarak kronik parankimal bir akciğer hastalığından ziyade, agresif bir maligniteyi anımsatmaktadır. Üstelik İPF'nin doğal seyri oldukça değişkendir. İPF'li bazı hastalarda ölüme yol açan klinik bozulma hızlıyken, bazıları çok daha yavaş ilerlemekte ve bazı hastalar solunum fonksiyonlarında aralıklı akut bozulmalar olsa da göreceli stabilite dönemleri göstermektedir⁽¹⁰⁾. Popülasyon bazında prognozu ve mortaliteyi tahmin etmek için değerli bir araç olabilecek skorlama sistemleri tanımlanmış olmakla birlikte^(11,12), bireysel bir hastada hastalık seyrini önceden tahmin etmek zordur⁽¹⁰⁾. Ciddi ölüm riskiyle karşılaşılacak bu belirsizlik yüzünden, uluslararası kılavuzlar, İPF hastalarının nakil için değerlendirilmesinin, akciğer fonksiyon testleri veya genel duruma bakılmaksızın, tanı konur konmaz yapılmasını önermektedir⁽¹³⁾. Tanı konduğunda nakil için derhal yönlendirme, akciğer fonksiyonuna bakılmaksızın, histolojik veya radyolojik olarak desteklenen bütün usual interstisyel pnömoni (UIP) veya fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) vakaları için de geçerlidir⁽¹³⁾.

Son yıllarda İPF tedavisi için iki yeni ilaç (Pirfenidone ve Nintedanib) Türkiye, Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde onaylanmış olmakla birlikte, ilaçların primer etkisi FVC'de düşüş hızında azalma sağlamasıdır. Pirfenidon'un onaylanmasını sağlayan, CAPACITY I'de hafif veya orta derecede akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (FVC > %50, DLCO $\geq$ %35- $\leq$ %90), 72.ci haftada pirfenidon grubunda FVC'de değişim $\sim$ -8.0 (SD 16.5), plasebo grubunda ise $\sim$ -12.4 (SD 18.5); gruplar arasındaki net fark %4.4, (%95 CI 0.7 ile 9.1) saptanmıştır. Bu çalışmada, tedavi grubunda 174 hastanın 35'inde (%20) FVC'de %10'dan fazla azalma olurken, plasebo grubunda daha fazla hastada [174 hastanın 60'ında (%35)] FVC'de %10'dan fazla azalma görülmüştür. CAPACITY II çalışmasında primer sonlanım noktası olarak pirfenidon ve plasebo arasında bir fark görülmemiş, fakat sekonder sonlanım noktası olan 6DYT'nde daha az bozulma saptanmıştır. CAPACITY I ve II çalışmaları beraber değerlendirildiğinde, pirfenidon ve plasebo grupları arasında tüm nedenlere bağlı mortalite açısından farklılık görülmemiştir (%6'ya karşılık %8, p= 0.141). İPF'ye bağlı mortalitede farklılık rapor edilmekle birlikte (pirfenidon grubunda %3, plasebo grubunda %7, p= 0.03), mortalitenin sebebi sadece yerel araştırmacı tarafından

belirlenmiş ve merkezi araştırmacı grubu tarafından ek bir değerlendirme yapılmamıştır⁽¹⁴⁾. Bunları takip eden ASCEND çalışmasında, benzer hafif veya orta derecede akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, pirfenidon, FVC'deki bir yıllık düşüş oranında belirgin azalmalar sağlayarak primer sonlanım noktasına ulaşmıştır. FVC'de başlangıca göre bir yıllık ortalama düşüş pirfenidon grubunda 235 mL, plasebo grubunda 428 mL (mutlak fark, 193 mL; göreceli fark %45.1; p< 0.001) olmuştur. Tüm nedenlere bağlı mortalitenin analizi pirfenidon grubunda plasebo grubuna göre daha az ölüm göstermekle beraber, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (pirfenidon grubu %4, plasebo %7.2, p =0.10)⁽¹⁵⁾. Yetmişiki hafta olarak planlanan CAPACITY I ve II hastalarının 52 haftalık seyirleri ile ASCEND hastaları bir havuzda toplandığında, 1247 hastanın analizlerinde (ASCEND çalışmasından 555 ve CAPACITY çalışmalarından 692) pirfenidon, bir yılda ölüm riskini plaseboya kıyasla %48 azalmıştır (mortalite, pirfenidon grubunda 22 hastada (%3.5), plasebo grubunda 42 hastada (%6.7) tehlike oranı, 0.52;%95 GA(CI), 0.31 ile 0.87; p= 0.01)⁽¹⁵⁾. Bir çalışmanın (CAPACITY I ve II) post-hoc olarak, yalnızca belli bir süresinin seyrini kapsayan bir meta analiz yapılmasının yanında, ASCEND çalışmasının önemli sınırlamalarından birisi, çalışmayı destekleyen firma tarafından kaleme alınmasıdır. Tirozin kinaz inhibitörü nintedanibin hafif veya orta derecede akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (FVC $\geq$ %50, DLCO %30-79 arası) 52 haftalık, randomize, çift kör, iki faz 3 çalışma (INPULSIS-1 ve INPULSIS-2) ile İPF'de plaseboya kıyasla etkinlik ve güvenirliliği değerlendirmiştir. FVC'deki düzeltilmiş yıllık değişim oranı INPULSIS-1'de nintedanib ile -114.7 mL; plasebo ile -239.9 mL (fark, 125.3 mL; %95 güven aralığı [GA]77.7 ile 172.8); INPULSIS-2'de nintedanib ile -113.6 mL, plaseboya -207.3 mL (fark, 93.7 mL; %95 GA, 44.8 ile 142.7; p <0.001). Herhangi bir nedenle 52 haftalık tedavi süresince ölen hastaların oranı nintedanib grubunda %5.5, plasebo grubunda %7.8 olarak saptanmıştır (p= 0.14)⁽¹⁶⁾. CAPACITY I ve II'de hastaların %22'si, ASCEND çalışmasında, %78'i oksijen tedavisi görmektedir^(14,15). Görüldüğü gibi bu çalışmalarda, primer sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuçlar hastaların yarısından azında sözkonusudur ve sağkalıma etki net olarak gösterilememiştir. Bugüne kadar, İPF hastalarında sağkalımı anlamlı artıracak tek girişim akciğer nakli olmaya devam etmektedir. Özellikle, hangi hastaların tedaviye yanıt vereceğine dair biyobelirteç olmadığı da göz önüne alındığında İPF'li hastalar günümüzde tanı konur konmaz, pirfenidon veya ninte-

danib tedavisi başlanıp başlanmadığına bakılmadan, nakil için değerlendirilmek üzere yönlendirilmelidir. Tedaviye sıra dışı çok olumlu yanıt vererek stabil kalan hastaların, nakil listesine alınmadan takiplerine devam edilmesi, mümkün olan en uzun sağkalım için uygun bir yaklaşımdır.

Dar veya geniş vaka tanımları kullanılarak yapılan prevelans tahminleri ve nüfus sayısı göz önünde bulundurulduğunda, ABD’de 45.000 ile 204.000 arasında, Avrupa’da da 6300 ile 120 bin arasında İPF’li hasta olduğu öngörülebilmektedir⁽¹⁷⁾. UNOS verilerine göre, İPF için yıllık transplant sayısı 2005’ten bu yana ortalama 600’dür⁽¹⁸⁾. Bu istatistikler göz önüne alındığında, İPF için gerçekleştirilen nakil sayısı, ABD’deki hastaların %1’inden daha azını oluşturmakta, kalan hastalar kendi kaderlerine terk edilmektedir. Nakil sayılarına bakıldığında, Türkiye’deki durum daha da vahimdir.

Nakil öncesi dönemde potansiyel nakil adayları, listeleme için uygunluğu belirlemek amacı ile multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, psikososyal değerlendirme, ilgili laboratuvar testleri ve tanı yöntemleri, transplant sonrası hastanın sonuçlarını tehlikeye atabilecek önemli mali, psikolojik, sosyal durumları ve diğer komorbid organ yetersizliklerini tanımlayabilir. Adaylarda, kontrol altına alınamayacak veya tedavi edilemeyecek derecede ciddi kalp, karaciğer, böbrek, kemik iliği v.b. sorunlarının olmaması beklenir. Koroner arter hastalığı için tıbbi ve girişimsel tedaviler veya nakil öncesi bypass yapılabilirdiği gibi, bazı merkezlerde nakil sırasında eşzamanlı bypass uygulanabilir. Malignite, aktif hepatit B veya C enfeksiyonu, şiddetli psikiyatrik hastalık, tütün ve diğer madde kullanımına devam edilmesi, güvenilir ve aktif bir sosyal destek yapısı gösterilememesi ve tekrarlayan tıbbi klinik bakıma uyumsuzluk akciğer nakli için kesin kontrendikasyonlar oluşturur. 65 yaşın üzerindeki hastalarda da, fonksiyonel yaş göz önüne alınarak nakil yapıldığında, kısa süreli mortalitede artış olmasa da, uzun süreli sağkalım etkilenir^(2,19). Önemli bir klinik, radyolojik veya biyokimyasal siroz bulgusu veya portal hipertansiyonu olmayan Hepatit B ve/veya C ile enfekte hastalarda akciğer nakli düşünülebilir⁽¹³⁾. 1995-2011 yılları arasında nakil olan 395 kronik HCV’li hastanın üç yıl sonrası sağkalımında ılımlı bir azalma görülmesiyle beraber⁽²⁰⁾, son derece etkili yeni antiviral ilaçlarla, sürekli virolojik yanıt sağlanan olgularda sonuçların daha iyi olması beklenebilir. Genel nakil kontrendikasyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Akciğer Nakli için İPF Hastalarının Listeye Alınmasının Zamanlaması ve Bekleme Listesinde Mortalite

İPF’de nakil listesine koyma, nakil için bekleme süresini ve bekleme sırasında ölüm riskini en iyi değerlendirebilecek nakil merkezine bırakılır. Listeye alınma aşamasında, hastanın nakil ve nakilsiz öngörülen kısa dönem (bir yıllık) sağkalım olasılığı ve transplant sonrası komplikasyon ve ölüm riski göz önüne alınmalıdır. Erken dönemde yapılacak akciğer nakli, potansiyel olarak hastanın hayatını kısaltacağından zararlıdır. Naklin net sağkalıma faydası olacağı hesaplandığında, listeleme yapılır. Her ne kadar idealden uzak olsalar da, bu aşamada mevcut prognostik belirteçler kullanılmak zorundadır. Dekompanse solunum yetmezliği, progresif kas-iskelet sistemi zayıflığı, dekondisyon, genel durum bozukluğu/zayıflık (frailty) gelişmeden hastanın listeye alınması ve nakil gerçekleşmesi, sağkalım için önemlidir. Ne yazık ki, nakil bekleme listesindeki adaylar arasındaki ölüm oranı, İPF hastalarında diğer teşhislere kıyasla daha yüksektir ve bilateral akciğer nakli için listelemeyle daha da artabilir^(21,22). Nakilde önceliğe olanak tanıyan acil skorlama sisteminin uygulanmasından önce, nakil beklerken kaybedilen İPF hastalarının oranı %14 ile %67 arasında değişmekteydi⁽²²⁾. Listede bekleme süresi 2005 yılında uygulanmaya başlanan yaş, altta yatan hastalık, akciğer fonksiyonları, oksijen ihtiyacı, 6DYT gibi klinik parametreleri içeren Lung Allocation Score (LAS): Akciğer dağıtım skoru ile azalmıştır ancak mortalite hala yüksektir^(23,24). İPF’nin de içinde olduğu restriktif akciğer hastalıkları grubu, bekleme listesinde, 100 bekleme yılında 26.6 ölümlü en yüksek orana sahip olmaya devam etmektedir⁽¹⁹⁾. Tek bir merkezin retrospektif değerlendirmesinde 2001-2014 yıllarında akciğer nakli için listelenen olgularda (n= 186 ve 90’ı İPF) listedeki mortalite İPF için %44, KOAH için %24 ve kistik fibrozis için %10.5 olarak bildirilmiştir⁽²⁵⁾. Çalışmanın yazarları mortalite için PaCO₂ ve eforla kullanılan O₂ miktarının değerli parametreler olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada, SFT, altı dakika yürüme mesafesi, GAP indeksi gibi pek çok parametrenin mortaliteye etkisi görülmemiştir. Bir başka retrospektif değerlendirmede ise (n= 98 İPF) liste mortalitesi %30 bildirilmiş ve tek veya bilateral nakil yapılanlarda bekleme süresi açısından ve mortalite açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Listede mortaliteyi etkileyen faktörler; yüksek pulmoner arter basıncı, oksijen kullanımı ve altı dakika yürüme mesafesi olarak bildirilmiştir⁽²⁶⁾. Bazı analizlerde İPF olgularında bilateral nakil bekle-

Tablo 1. Akciğer nakli için kesin ve rölatif kontrendikasyonlar.***Kesin kontrendikasyonlar:**

- Yakın zamanda (son iki-beş yıl) malignite hikayesi.
- Tedaviye dirençli ve kombine organ naklinin mümkün olmadığı başka majör organ (kalp, karaciğer, böbrek veya beyin gibi) disfonksiyonu.
- Düzeltilemeyen aterosklerotik hastalık (uç organ iskemisi/disfonksiyonu ve/veya revaskülerizasyon yapılamayan koroner arter hastalığı ile birlikte) akut medikal instabilite (sepsis, miyokard infarktüsü, karaciğer yetmezliği gibi)
- Düzeltilemeyen kanama diyatezi
- Kronik infeksiyon (yüksek virülen ve/veya nakil öncesi kontrol altına alınamayan multi ilaç direnci).
- Aktif tüberküloz.
- Nakil sonrası ciddi restriksiyon yaratacak anlamlı göğüs kafesi veya omurga deformitesi
- Tip II veya III obezite ($VKİ > 35 \text{ kg/m}^2$)
- Medikal tedaviye uyumsuzluk
- Nakil ekibi ile veya medikal tedavi ile uyumu etkileyecek psikiyatrik veya psikolojik problem
- Sosyal desteğin olmaması
- Fonksiyonel durumda ciddi kısıtlılık veya rehabilitasyon potansiyelinin zayıf olması

Rölatif kontrendikasyonlar:

- Yaş > 65 yıl ve düşük fizyolojik rezerv $\pm$ diğer rölatif kontrendikasyonlar
- Tip I obezite ($VKİ \geq 30.0$ fakat $< 35 \text{ kg/m}^2$), özellikle santral obezite.
- Progresif veya şiddetli malnütrisyon.
- Ciddi veya semptomatik osteoporoz.
- Özgeçmişte ciddi toraks cerrahisi (akciğer rezeksiyonu ile birlikte).
- Mekanik ventilasyon $\pm$ ekstrakorporyal yaşam desteği (ECLS).
- Yüksek rezistan veya virülen patojen ile kolonizasyonu veya enfeksiyon
- HIV enfeksiyonu (seçilmiş merkezler).
- *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* ve multi ilaç rezistan *Mikobakteriyum abscessus* enfeksiyonları.

*Referanstan uyarlanmıştır⁽¹³⁾.

mek de listedeki mortaliteyi artıran faktörlerden birisidir^(21,27,28). UNOS veri tabanının 2005-2013 yılları arasındaki 6.657 İPF'li hastayı kapsayan bir başka çalışmada hafif şiddette bile olsa pulmoner hipertansiyonun (ortalama pulmoner arter basıncı $\geq 25 \text{ mmHg}$) eşlik ettiği İPF olgularında listedeki mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve bu olguların erken dönemde merkezlere gönderilmesi gerektiği belirtilmiştir⁽²⁹⁾. OPTN yıllık raporunda Amerika'da 2015 yılına ait bekleme listesindeki olguların %49.6'sının restriktif akciğer hastalıkları grubunda yer aldığı ve bu grubun çok büyük bir kısmını da İPF olgularının oluşturduğu belirtilmiştir. Listede genel bekleme süresi 3.4 ay iken restriktif akciğer hastalığı grubundaki olguların medyan bekleme süresinin 2.4 ay olduğu, bu olguların en yüksek LAS'a ve listede en yüksek mortaliteye sahip oldukları saptanmıştır⁽¹⁹⁾. Yönlendirme ve listeleme için ISHLT kılavuzunda önerilen kriterler Tablo 2'de özetlenmiştir⁽¹³⁾.

İPF'ye Sıklıkla Eşlik Eden Komorbiditeleri Optimize Etmek

Son dönem akciğer hastalıkları uykuda solunum bozukluğu, gastroözofageal reflü, mikroaspirasyon, pulmoner hipertansiyon, dekondisyon, obezite, koroner arter hastalığı, venöz tromboembolik hastalık, otoimmün hastalık, anksiyete ve depresyon ile sıklıkla beraber seyredir. Listeleme öncesi dönemde, hastayı optimize etmek ve ameliyat için bu komorbiditeleri hedef alan çalışmalar komplikasyon riskini azaltabilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Akciğer nakli öncesi egzersiz kapasitesi iyi olan adaylarda, erken sonuçlar daha olumlu ve nakilden sonra hastanede kalma süresi daha kısadır. Akciğer naklini bekleyen tüm hastalar (İPF'liler dahil), denetlenen bir pulmoner rehabilitasyon programına aktif olarak katılmalıdır. İPF'de kontrollü pulmoner rehabilitasyon çalışmaları, yürüme mesafesinde ve semptomlarda veya yaşam kalitesinde iyileşme ile klinik olarak anlamlı faydalar

Tablo 2. İnterstisyel akciğer hastalıklarında akciğer nakli için yönlendirme ve listelemeye yönelik spesifik kriterler.*

Yönlendirme zamanı	Listeleme zamanı
- Histopatolojik veya radyolojik değerlendirmede - Usual interstisyelpnömoni (UIP) veya - Fibrozan nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) saptanması - Akciğer fonksiyonlarında : - FVC < %80, DLCO < %40 - Akciğer hastalığına bağlı dispne veya fonksiyonel kısıtlılık. - Oksijen desteği gerekmesi. - İnflamatuvar İAH için medikal tedaviye rağmen dispne, oksijen ihtiyacında ve/veya akciğer fonksiyonlarında düzelme olmaması	- Altı aylık takipte FVC'de $\geq$ %10 düşüş - Altı aylık takipte DLCO'da $\geq$ %15 düşüş - Altı dakika yürüme testi: - Desatürasyon < %88 veya - Yürüme mesafesi < 250 m veya - Altı aylık takipte yürüme mesafesindeki düşüş > 50 m - Pulmoner hipertansiyon: - Sağ kalp kateterizasyonunda veya - Ekokardiyografide - Hastane yatışı: - Solunum yetmezliği ile veya - Pnömotoraks ile veya - Akut alevlenme ile

* Referanstan uyarlanmıştır⁽¹³⁾.

göstermiştir⁽³⁰⁻³²⁾. Kilolu olma, obezite ve kaşeksi artmış mortalite riski ile ilişkilidir ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak görülmelidir. Mevcut kılavuzlar sınıf II (VKİ 35-39) obeziteyi mutlak ve sınıf I (VKİ 30-34) obeziteyi akciğer nakli için relatif kontrendikasyon olarak içermektedir⁽¹³⁾. Bununla birlikte, yakın tarihli bir araştırma, transplantasyondan sonraki ilk yıldaki sağkalımın VKİ 25.0 ile 34.9 kg/m² olan hastalarda azalmayacağını düşündürmektedir⁽³³⁾.

İPF ve Telomeraz Mutasyonu

İPF'nin nedeni bilinmemekle birlikte patogeneizde telomer uzunluğunun önemli olduğu gösterilmiştir^(34,35). Özellikle familial pulmoner fibrozis olgularında diğer pulmoner fibrozis olgularına göre telomer uzunluğu belirgin kısadır⁽³⁶⁾. İPF olgularında telomer uzunluğunun nakilsiz sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Kısa telomere sahip İPF olguları hem nakil öncesi hem de nakil sonrası hafif-ciddi düzeyde hematolojik, renal ve karaciğer problemleri yaşayabilirler⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Bu nedenle telomeraz mutasyon taşıyıcılarında nakil sonrası sık görülen ciddi komplikasyonlar nedeni ile daha dikkatli bir yaklaşım gerekmektedir^(40,41). Nakil merkezlerine yönlendirilen İPF olgularında telomeraz mutasyonu akılda olmalıdır ve şüpheli olgularda genetik inceleme zorlanmalıdır.

Akciğer Transplantasyonuna Köprü Olarak İnvaziv Mekanik Ventilasyon Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

İPF'de hastalığın seyri, mekanik destek gerektirecek akut alevlenme ve bozulmalar gösterebilir. En sık kul-

lanılan köprüleme yöntemi, oldukça kötü sonuçlar veren invaziv mekanik ventilasyondur (İMV). Nakil zamanına kadar İMV ile köprülenmiş hastalarda, bir ay ve bir yıl hayatta kalma oranının sırasıyla %83-91 ve %62-68 arasında değiştiği görülmüştür^(42,43). Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), birçok akciğer nakil merkezi tarafından (ABD'deki 65 merkezden 39'unda) seçilen vakalarda son yıllarda giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır. Genel olarak, ECMO ile köprü kurulan hastalarda yoğun bakım ve hastanede yatış süresinde uzunluk, bir ay ve bir yıllık sağkalımda, diğer hastalara göre belirgin düşüş dikkati çekmektedir. 2000 ile 2013 yılları arasında ECMO ile akciğer nakline köprü kurulan 198 hastada, alıcı yaşının sağkalımı önemli ölçüde etkilediği görülmüştür. ECMO köprülü nakil alıcılarının 18-40 yaş arasında sağkalımı, köprülü olmayan hastalara neredeyse eşdeğer iken, mortalite riskleri 40-60 yaş ve 60 yaş üstü alıcılarda (sırasıyla 1.872 ve 2.364 tehlike oranları) belirgin yüksektir⁽⁴⁴⁾. Mortalite eğrileri postoperatif birkaç haftadan sonra, ECMO ve yaştan etkilenmeksizin bütün hastalarda paraleldir⁽⁴⁴⁾. Bununla birlikte, 2010-2015 yılları arasındaki UNOS verilerine dayanılarak yapılan başka bir analiz, ABD'deki yüksek hacimli merkezlerde ECMO'nun akciğer nakil sonuçları (%46'sında endikasyon İPF) üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi olmayabileceğini düşündürmektedir⁽⁴⁵⁾. Retrospektif çalışmaların sistematik bir derlemesinde, hastalar ve kullanılan teknolojiler arasında belirgin bir heterojenite saptanmıştır. Seçilmiş vakalarda bir yıllık sağkalım %50-90 bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾. Çalışmaların çoğunda, akciğer nakli-

ni beklerken ECMO'lu hastalara aynı zamanda İMV yapılmıştır. Bu nedenle, ECMO'nun İMV'ye bir ekleme mi, yoksa mekanik ventilasyona bir alternatif olarak akciğer nakli için daha iyi bir köprüleme stratejisi olup olmadığı çözülmemiş bir konudur⁽⁴⁶⁾. ECMO teknolojisi, özellikle ambulasyona olanak veren juguler venden takılan, küçük, tek lümenli kateterlerin varlığı ile gelişmeye devam ediyor. ECMO, bu teknoloji ile deneyimli merkezlerde gerçekleştirildiğinde en iyi sonuçlara sahiptir. Potansiyel bir nakil adayında ECMO'yu başlatma kararı, organ eksikliği olduğunda yapılabilir. Adayın tercihen kardiyopulmoner rehabilitasyona devam etmesi ve çoklu organ yetmezliği olmaması gerekir.

İPF'de Tek veya Bilateral Akciğer Nakli

İPF olgularında uzun yıllar standart yaklaşım tek akciğer nakli iken, son zamanlarda bilateral nakil giderek artmış ve günümüzde %60 civarındadır^(2,19). Bilateral nakilde daha iyi akciğer fonksiyonları ve daha iyi uzun dönem sağkalım sonuçları bu değişimde etkili olmuştur^(26,47,48). Ancak düzeltilmemiş analizlerde bilateral nakil yapılanlarda sağkalım daha iyi gözükmele birlikte eşleştirme sonrasındaki analizlerde bu üstünlük gösterilememiştir⁽²²⁾. Bazal farklılıklara (ECMO, steroid kullanımı, alıcı yaşı, iskemi zamanı, akciğer fonksiyonları, fonksiyonel durum, pulmoner arter basıncı gibi) sahip 1001 İPF olgusunun (2001-2009 yıllarında; %43.26 tek nakil, %56.74 bilateral nakil) değerlendirildiği bir çalışmada, tek ve çok değişkenli analizlerle greft sağkalımı her iki yöntem için benzer bulunmuştur⁽⁴⁹⁾. 1987-2009 arası 3327 İPF nakil olgusunun (%64.5'i tek, %35.5'i bilateral) değerlendirildiği bir çalışmada, medyan sağkalım bilateral nakilde anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır (bilateral için 5.2 yıl ve tek için 3.8 yıl, $p < 0.001$)⁽⁵⁰⁾. Ancak bazal farklılıklar düzeltildikten sonra bu anlamlılık kaybolmuştur. Bu çalışmada bilateral nakil yapılanlarda ilk bir yılda mortalitenin daha yüksek olduğu ve primer greft disfonksiyonunun bilateral nakillerde en sık ölüm nedeni olduğu (%3.7 vs. %1.9; $p = 0.002$) da bildirilmiştir. 1987-2008 yıllarında nakil yapılan 3860 İPF olgusuna ait başka bir çalışmada da düzeltilmemiş analizde bilateral nakilde sağkalım anlamlı olarak daha yüksek saptanırken (bilateral için 8.34 yıl, tek için 7.37; $p < 0.001$) eşleşme yapıldığında bu avantajın kaybolduğu gösterilmiştir. Ayrıca, alıcı yaşı > 57 ve donör yaşı > 36 olması erken mortalite için risk faktörleri olarak bildirilmiştir⁽⁵¹⁾. Ancak bu çalışmaların hepsinde kullanılan verilerin bir kısmı LAS uygulaması öncesine aittir. LAS uygulaması sonrası 2005-2012 yıllarında nakil yapılan İPF

olgularında tek ve bilateral nakil sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada (4134 İPF: 2010 tek, 2124 bilateral nakil), bilateral nakilde greft sağkalımı daha iyi saptanmıştır (düzeltilmiş medyan sağkalım 65.2 ay ve 50.4 ay, $p < .001$)⁽⁵²⁾. LAS uygulaması sonrası (2005-2013 yıllarında) nakil yapılan ≥ 65 yaş İPF olguları bazal farklılıklar düzeltildikten sonra nakil yöntemi açısından karşılaştırıldığında (498 bilateral, 498 tek nakil) beş yıllık sağkalım bilateral nakilde daha iyi iken (%48.7 vs. %35.2, $p < 0.01$) nakil öncesi Karnofsky performans skalasına göre fonksiyonel durumu kötü olanlarda bilateral nakilin avantajı gösterilememiştir⁽⁵³⁾. Bilateral nakil genç olgularda, ciddi pulmoner hipertansiyon varlığında ve yüksek risk taşıyan İPF olgularında daha avantajlı gözükmektedir^(47,51,54-56). Bilateral naklin özellikle seçilmiş ve genç vakalardaki avantajlarına rağmen verici kısıtlılığı, bekleme listesinde İPF mortalitesinin yüksek olması, alıcı yaşının yüksek olması, anlamlı komorbiditelerin varlığı, obezite ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) gibi durumlarda tek akciğer nakli de avantajlı olabilmektedir^(21,27,51,55-58).

Güncel literatürde hangi yöntemin daha iyi olduğuna yönelik çalışmaların tümü retrospektiftir ve birçoğunda karıştırıcı faktörler düzeltilmeden yapılan analizlere dayanan sonuçlar verilmiştir. Mevcut retrospektif çalışmalar İPF'de bilateral nakilin daha avantajlı olduğunu gösterse de en uygun yöntemin ne olduğu hala tartışmalıdır⁽⁵⁹⁾. Hangi yöntemin seçileceği alıcının ve vericinin yaşı, alıcı komorbiditeleri, alıcının özgeçmişinde akciğer operasyonunun olması, verici azlığı, bekleme listesindeki mortalite riski, merkezin tecrübesi/tercihi gibi birçok faktörden etkilenir. Tek akciğer nakli teknik olarak daha kolaydır, daha kısa sürede yapılır, kanama riski daha azdır ve daha fazla hastaya nakil yapılmasını sağlar. Ancak primer greft disfonksiyon riski daha fazladır, akut/kronik rejeksiyon durumunda fonksiyonel kapasite daha düşüktür ve alıcının kendi akciğerinden kaynaklanan problemler morbidite (özellikle artmış akciğer kanseri riski ile) ve mortaliteyi etkiler⁽⁶⁰⁾. Bilateral akciğer naklinde primer greft disfonksiyonu daha azdır, alıcının kendi akciğerinden kaynaklanan problemler yoktur ve bu yöntemde marjinal donör akciğerleri de kullanılabilir^(21,61). Diğer taraftan bilateral nakil daha zor ve uzun bir cerrahi işlemdir, özellikle ileri yaştaki hastalarda yoğun bakım ve hastanede kalış süresini uzatabilir ve erken postoperatif dönemde ölüm riski dahil problemler daha fazladır⁽⁵⁶⁾.

İPF'de Nakil Sonrası Sağkalım

"United Network of Organ Sharing (UNOS)" veri analizine göre 1987-2009 yıllarındaki İPF nakille-

rinde (n= 3.327) bir, üç ve beş yıllık sağkalım sırası ile %76, %59 ve %44 saptanmıştır⁽⁵⁰⁾. “International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)” veri analizinde 1990-2011 yıllarında İPF nakillerinde (n= 8.528) 1, 3, 5 ve 10 yıllık sağkalım sırası ile %75, %59, %47 ve %24 bildirilmiştir⁽⁶²⁾. Yıllar içinde, sağkalımda ilerlemeler gözlemlenmektedir. Örneğin; Ekim 2011-Eylül 2015 dönemine ait bir ve üç yıllık sağkalım sırası ile bütün dünya çapında %82.8, %64.7; Kuzey Amerika’da ise %86.5 ve %66.9 olarak bildirilmiştir⁽⁶³⁾. İPF’de tek merkeze ait sağkalım sonuçlarına baktığımızda Neurohr ve ark.’nın çalışmasında (n= 76)⁽²⁷⁾, bir yıllık sağkalım %73.5, üç yıllık %64.8, beş yıllık %53.1 ve 7.5 yıllık %40.1, Keating ve ark.’nın çalışmasında (n= 67)⁽⁴⁷⁾, bir yıllık aktüeryal sağkalım %76, beş yıllık %50, 10 yıllık %34 (bu değerler o dönemki ISHLT kayıt verilerinden daha iyi bulunmuş), De Oliveira ve ark.’nın çalışmasında (n= 111)⁽⁶⁴⁾, bir yıllık sağkalım %82.3, üç yıllık %63.4, beş yıllık %63.4 ve 10 yıllık %40.1’dir. Ancak tek merkeze ait bu çalışmalar 2009 ve öncesinde yapılan nakil sonuçlarını içermektedir.

LAS uygulaması öncesini (n= 33) ve sonrasını (n= 46) karşılaştıran tek merkeze ait bir çalışmada, İPF olgularında uzun dönem sağkalım benzer bulunmuştur⁽²³⁾. “Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN)” verisine göre yüksek LAS skoru (> 46) olan İPF olgularında bir yıllık sağkalım anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (yüksek skor grubunda %76.4, düşük skor grubunda %86.2, p= 0.01)⁽⁶⁵⁾. Bir başka merkeze ait çalışmada da yüksek LAS skoru (≥ 50) ile daha düşük bir yıllık sağkalım bildirilmiştir (yüksek skor grubunda %65.1, düşük skor grubunda %79.9, p= 0.013)⁽⁶⁶⁾.

Diğer nakil nedenleri ile karşılaştırıldığında İİP’de nakil sonrası sağkalım daha düşüktür. ISHLT’nin en son raporunda Ocak 1990-Haziran 2014 yıllarında nakil yapılan tüm olgularda medyan sağkalım 5.8 yıl, nakil endikasyonlarına göre medyan sağkalım ise kistik fibrozisde 8.9 yıl, KOAH’da 5.6 yıl, idiyopatik interstisyel pnömoni dışındaki interstisyel akciğer hastalıklarında 6.1 ve İİP’de 4.8 yıldır. İİP için bir yıl yaşayanlarda koşullu medyan sağkalım da yedi yıldır⁽²⁾. Diğer nakil nedenlerine göre İİP’de düşük sağkalım olguların çoğunun yaşlı olması, daha önceki yıllarda tek akciğer naklinin daha fazla yapılması, yaşla ilişkili olarak artmış komorbiditeler ve nakil sonrası BOS sıklığının daha fazla olması gibi nedenlerle ilişkili olabilir.

Nakil Sonrası İİP’de Erken ve Geç Dönem Ölüm Nedenleri

ISHLT kayıt verisine göre İİP nedeni ile akciğer nakli yapılan (Ocak 1990-Haziran 2015) ve kaybedilen olgularda nakil sonrası ilk 30 gün içerisindeki ölüm nedenleri sırası ile greft yetmezliği (%22.4), sitomegalovirüs (CMV) dışı infeksiyonlar (%18), çoklu organ yetmezliği (%14.4), kardiyovasküler problemler (%12.8), teknik problemler (%9.5), akut rejeksiyon (%4.1), %0.5 malignansi, %0.1 CMV infeksiyonu, %0.1 obliteratif bronşiyolit (BO)/obliteratif bronşiyolit sendromu (BOS) ve %18 diğer nedenlerdir. İlk bir yıldaki en sık ölüm nedenleri sırası ile CMV dışı infeksiyonlar (%34.6), greft disfonksiyonu (%17.9), multiple organ yetmezliği (%12.7), kardiyovasküler problemler (%6), lenfoma dışındaki malignansiler (%4), OB/BOS (%3.2), lenfoma (%2.5), CMV (%1.8), ve akut rejeksiyondur (%1.8). Birinci yıldan sonraki en sık ölüm nedenleri ise sırası ile BOS, CMV dışı infeksiyonlar, greft disfonksiyonu ve lenfoma dışı malignansidir (ilk bir yılda lenfoma, sonraki yıllarda deri kanseri ön plandadır).

Yıllar ilerledikçe ilk iki sırayı BOS ve lenfoma dışı malignansiler alırken CMV dışı infeksiyonlar üçüncü sıraya düşer. On yıldan uzun yaşayanlarda ise ilk sıraya lenfoma dışı malignansiler yerleşir. Nakil sonrası 10 yıldan uzun yaşayan 185 İİP olgusundaki ölüm nedenleri de sırası ile lenfoma dışı malignansi (%22.7), OB/BOS (%16.8), greft yetmezliği (%16.8), CMV dışı infeksiyonlar (%13), kardiyovasküler problemler (%6.5), çoklu organ yetmezliği (%3.8), lenfoma (%2.7), CMV (%0.5), teknik problemler (%0.5) ve diğer nedenlerdir (%16.8). İİP olgularında geç dönemde lenfoma dışı maligniteye bağlı ölüm oranı diğer nakil endikasyon gruplarına göre daha yüksektir^(2,67).

İmmünsüpresyon ve Greft Rejeksiyonu

Akciğer naklinde idame için çeşitli kombinasyonlarda yaygın olarak kullanılan primer immünosupresif tedaviler; kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (KNİ, tacrolimus veya siklosporin), antimetabolit hücre döngüsü bloke edicileri (mikofenolat veya azatioprin) ve mTOR inhibitörleridir (sirolimus veya evorilumus). İlaç dozlarındaki mütevazı değişiklikler, dar terapötik endekslerinden dolayı terapötik başarısızlığa veya ciddi ilaç reaksiyonlarına neden olabilir. Bu tür sonuçlar geri döndürülemez olabilir ve greft kaybı, sakatlık veya ölümlerle sonuçlanabilir. Terapötik ilaç izleme (TDM) m-TOR inhibitörleri ve kalsinörin inhibitörleri için bu riskleri en aza indirmek için rutin olarak uygulanır. Kalsi-

nörin inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri, sitokrom p450 3A4 sistemi ile metabolize olur ve yaygın olarak kullanılan birçok ilaçla önemli etkileşime girerler (Tablo 3).

Terapötik ilaç izleme mikofenolat veya azatioprin için yaygın olarak kullanılsa da, birtakım ilaç etkileşimleri özellikle önemlidir: Safra asidi kesiciler, antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve rifampin, mikofenolatın serum konsantrasyonunu düşürürken, asiklovir ve valasiklovir seviyeleri artırmaktadır. Azotioprin, allopurinol, kaptopril veya diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile eşzamanlı kullanıldığında şiddetli kemik iliği baskılanması ve sitopeni oluşabilir⁽⁹⁾. Bu nedenle, transplantasyon merkezi tüm ilaç değişiklikleri hakkında bilgilendirilmeli ve böylece sabit seviyeye ulaşıncaya kadar terapötik düzeylerin daha yakından izlenmesi sağlanmalıdır. İmmünsüpresan ilaçlarda meydana gelen değişiklikler sadece nakil merkezi tarafından yapılmalıdır.

Tablo 3. Ciddi ilaç etkileşimleri (Cytochrome p450 3A4 Sistemi).*

Uyarıcılar (rejeksiyon riski)	İnhibitörler (toksikite riski)
Barbituratlar	Amiodaron
Karbamazepin	Azole antifungal ilaçlar
Kortikosteroidler	Flukonazol
HIV Antiviraller	Itrakonazol
Efavirenz	Ketokonazol
Nevirapin	Posakonazol
Nafsilin	Kalsiyum Kanal Blokerleri
Fenitoin	Diltiazem
Fenobarbital	Nikardipine
Pioglitazon	Verapamil
Rifabutin	Simetidin
Rifampin	Siprofloksasin
Troglitazon	Kortikosteroidler
Sarı Kantaron (St. John's wort)	HIV Antiviraller
	Indinavir
	Nelfinavir
	Ritonavir
	Saquinavir
	Makrolidler
	Klaritromisin
	Eritromisin
	Telitromisin
	Greyfurt

* Referanstan uyarlanmıştır⁽¹⁴³⁾.

İmmün baskılanmada gelişmelere rağmen, nakil alıcılarının yaşam beklentisi organ reddi oluşumu ile sınırlı kalmaktadır. Nakilin ilk haftalarından sonra rejeksiyon,

1. T-hücresinin aracılık ettiği akut hücrel rejeksiyon,
2. B-hücrelerinin aracılık ettiği akut humoral rejeksiyon,
3. Kronik rejeksiyon olarak belirebilir.

Akut hücrel rejeksiyon, nakilden sonraki ilk yılda yaygın olup (hastaların %50-90'ında görülebilir), semptomatik veya asemptomatik olabilir. Hastalar asemptomatik olabildiğinden, spirometri yaygın olarak kullanılır. FEV₁ ve FVC, sıklıkla (oranların ≥ 60 'ında) azalır. Ev spirometrik izleminde %10'u aşan herhangi bir düşüş resmi spirometre ile doğrulanmalıdır. Akut hücrel rejeksiyon, radyolojik değişiklikler olsun olmasın, hipoksemi, ateş, halsizlik, dispne, öksürük ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlarla birlikte görülebilir⁽⁶⁸⁾. Ayırıcı tanıda klinik ve radyolojik değerlendirme, solunum fonksiyon testleri, bronkoskopi (havayolu inspeksiyonu, lavaj ve transbronşiyal biyopsiler) önemlidir. Histolojide akut hücrel rejeksiyon şiddeti 0 (yok) ile 4 (şiddetli) arasında derecelendirilmiştir⁽⁶⁹⁾. Tedavide yüksek doz steroidler veya T-hücresi tüketen antikorlar sıklıkla gereklidir. Çünkü tekrarlayan veya şiddetli akut rejeksiyon atakları, allogreft işlev bozukluğu riskini arttırır.

Humoral rejeksiyon (HR) varlığı, akciğer naklinde artan bir şekilde kabul edilmektedir. Altta yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılamamasına rağmen, HR'nin, nakil alıcılarının %15'ine kadar görülen önceden var olan veya %25 ile %55 hastada gelişen de novo insan lökosit antijenlerine karşı oluşmuş, donor-spesifik antikorlara (DSA) bağlı kompleman aktivasyonu ve greft disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir⁽⁷⁰⁾. Akut HR'nin klinik görünümü akut hücrel rejeksiyona benzerdir. DSA varlığı ve vasküler endotelial inflamasyonun patolojik gösterimi, kompleman depozisyonunun immünolojik kanıtları olsun veya olmasın, akut HR için kuşku yaratmalıdır.

HR'ye bağlı allogreft yetmezliği geri dönüşümlü olabilir, ancak sonuçlar genellikle kötüdür. Tedavide, intravenöz immüno globülin (IVIG), plazmaferez ve Rituximab gibi B-hücresi tükenme tedavileri kullanılır. İlk yıldan sonra, akut rejeksiyon riski büyük

ölçüde azalır ancak elimine edilmez. Azalan akciğer fonksiyonu FEV₁ ve/veya FVC post-operatif en iyi değerlerin %90'dan fazla en az üç hafta düşük devam ederse, kronik akciğer allograft disfonksiyonu (KAD, CLAD) şüphesi vardır.

Nakil Sonrası Komplikasyonlar

Nakil sonrası kısa ve uzun dönemde birçok sistemi etkileyen komplikasyonlar gelişebilir ve bu komplikasyonların çoğu immünsüpresif tedavi ile ilişkilidir (Tablo 4)⁽⁷¹⁻⁷³⁾. 1994-2014 yıllarında nakil yapılan (ISHLT verisi) ve yaşayan İİP olgularında ilk bir yıl içinde en sık görülen komplikasyonlar sırası ile hipertansiyon (%53.7), renal disfonksiyon (%21.6; kreatinin yüksekliği %19.5, diyaliz %1.9), hiperlipidemi (%34.2), diyabet (%22.2) ve BOS (%8.6) olarak saptanmıştır. Daha sonraki yıllarda bu komplikasyonların oranları daha da artmaktadır⁽²⁾. Sık görülen bu komplikasyonların tedavi yaklaşımları Tablo 5'te özetlenmiştir.

İnfeksiyon

Akciğer nakli sonrasında öksürük refleksinin ve mukosiliyer klirensin bozulması, pulmoner lenfatiklerin sakrifiye olması, bronşiyal dolaşımın bozulması, diğer solid organ nakillerine göre daha yüksek doz immünosüpresif tedavi kullanılması ve akciğerlerin hava ile direkt ilişkisinin olması gibi nedenlerle hem erken dönemde hem de geç dönemde infeksiyonlar sıktır. İnfeksiyonlar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir ve BOS ile ilişkilidir. Erken dönemdeki infeksiyonlar alıcı, verici ve cerrahi girişim ile ilgilidir ve genellikle *P. aeruginosa* ve *S. aureus* gibi bakteriyel infeksiyonlar sıktır. İlk altı ayda viral infeksiyonlar (özellikle CMV) da sıktır. İmmünsüpresif tedavi dozu bu dönemde yüksek olduğu için *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis* gibi infeksiyonlar da bu dönemde daha sık görülür. Altı aydan sonraki dönemde ise toplum kökenli infeksiyonlar (bakteriyel ve viral) ön plana geçer.

Tablo 4. Akciğer nakli sonrasında görülebilen komplikasyonlar.

İnfeksiyonlar	Bakteriyel, viral (özellikle CMV), fungal (özellikle aspergillus), tipik/atipik mikobakteri ve diğer fırsatçı infeksiyonlar
Gastrointestinal ve hepatik komplikasyonlar	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, gastrik ülser, gastrit, gastrointestinal motilite bozukluğu, GÖR, özefajit (viral veya fungal), CMV infeksiyonu, kanser, kolon perforasyonu, distal intestinal obstrüksiyon, pnömatozis intestinalis, pnömoperitonium, gastroparezis, pankreatit, pseudomembranöz kolit, divertikülit, hepatit (viral veya ilaçlarla ilişkili)
Hematolojik komplikasyonlar	Anemi, lökopeni, trombositopeni, hipogammoglobulinemi, trombotik mikroangiopati, hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura
Kardiyovasküler komplikasyonlar	Aritmiler, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, perikardit, venöz tromboembolizm, pulmoner arter stenoza
Renal komplikasyonlar	KNİ ilişkili böbrek yetmezliği, hemolitik üremik sendrom, akut böbrek yetmezliği
Nörolojik komplikasyonlar	Baş ağrısı, epilepsi, konfüzyon, kognitif fonksiyon bozukluğu, psikoz, halisünasyon, parestezi, stroke, tremor, periferik nöropati, PRES, hiperammonemia
Onkolojik komplikasyonlar	Lenfoma dışı kanserler (özellikle deri ve akciğer), NSLPH
Endokrinolojik/metabolik komplikasyonlar	Obezite, diyabet, osteopeni/osteoporoz, dislipidemi
Kas-iskelet sistemi komplikasyonları	Femur başı avasküler nekroz, steroid miyopatisi, miyozit, rabdomiyoliz, diyafram disfonksiyonu/paralizisi
Psikiyatrik komplikasyonlar	Anksiyete, depresyon
Allograft komplikasyonları	PGD, akut rejeksiyonlar, anastomoz komplikasyonları, BOS ve RAS
Plevra komplikasyonları	Pnömotoraks, bronkoplevral fistül, plörezi, hemotoraks, şilotoraks
Diğer	İlaçla ilişkili pulmoner toksisite (mTOR inhibitörlerine bağlı pnömonitis)

Tablo 5. Akciğer nakli sonrasında sık görülen komplikasyonlarda tedavi yaklaşımı.

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

İlk bir yılda profilaksiye rağmen CMV enfeksiyonu olguların 1/3'ünde görülür⁽⁷⁴⁾. Seropozitif alıcılar CMV hastalığı/enfeksiyonu için risk taşırlar. Seronegatif alıcı seropozitif donörden akciğer aldığı zaman risk çok daha fazladır. CMV enfeksiyonu (belirtilere bakılmaksızın CMV replikasyonunun BAL sıvısında, kan kültüründe izolasyonu, CMV antijenemisi veya PCR ile gösterilmesi) veya CMV hastalığı (ateş, lökopeni veya trombositopeni ile birlikte olan viral sendrom ya da histolojik kanıtın varlığı) şeklinde farklı tablolarla ortaya çıkabilir⁽⁷⁴⁾. CMV oportünistik enfeksiyon riskini de artırır. Akut ve kronik rejeksiyon için önemli bir risk faktörüdür. Oral valganciclovir ile profilaksi CMV enfeksiyonu riskini ve olursa da hastalık ciddiyetini azaltır^(74,75). Diğer herpes virüslerine bağlı enfeksiyonlar (herpes simplex ve varicella zoster virüs) daha nadirdir. Epstein-Barr virüsü (EBV) nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık ile ilişkilidir. Diğer virüsler (rinovirus, respiratuar sinsitial virus, para-influenza, influenza A and B, adenovirüs, ve H1N1) de nakil sonrası sorun yaratabilir. Pnömosistis pnömonisi diğer solid organ nakillerine göre akciğer nakli sonrasında daha siktir ve profilaktik tedavide

en sık trimetoprim-sulfametoksazol kullanılır. Sulfa alerjisi olanlarda dapsone, atovaquone veya nebülize edilmiş pentamidin kullanılabilir. Fungal enfeksiyonlardan özellikle *Aspergillus* ve *Candida* enfeksiyonları ön plandadır. Profilakside oral azoller ve inhale amfoterisin kullanılır. İnvasiv aspergillozis tanısında doku örneği önemlidir. Serum ve BAL'da galaktomannanın spesifitesi yüksek, ancak sensitivitesi düşüktür⁽⁹⁾. İnvasiv aspergillozis için ilk seçenek vorikonazol'dur. Diğer alternatif ilaçlar posakonazol ve liposomal amfoterisin B'dir.

Enfeksiyonları önlemek için primer immunizasyon önemlidir. Nakil öncesi influenza, H1N1, *Streptococcus pneumoniae*, tetanoz ve hepatit A, B aşılıları dahil bütün aşılar tamamlanmalı ve nakil sonrası canlı aşılar kullanılmamalıdır^(76,77).

Gastroözofageal Reflü

İPF'de gastro-özofageal reflü (GÖR) siktir ve olgular genellikle asemptomatiktir^(78,79). Nakil öncesi olguların bu açıdan değerlendirilmesi ve gerekiyorsa anti-reflü tedavi uygulanması akciğer fonksiyonlarında düzelme sağlayabilir, nakile kadar geçen süreyi uza-

tabilir ve nakil sonrası erken greft hasarını azaltabilir⁽⁸⁰⁻⁸²⁾. Nakil sonrası vagal sinir hasarı, immünsüpresif tedavi, intratorasik basınç değişikliği ve mide boşalımında gecikme gibi nedenlerle GÖR prevalansı artar⁽⁸³⁾. Bu yüzden İPF olguları nakil sonrası asemptomatik olsalar bile GÖR açısından rutin değerlendirilmelidirler. Taramada manometri ve pH monitörizasyonu kullanılır. Bronkoalveoler lavajda pepsin bakılması da değerlidir⁽⁸⁴⁾. GÖR erken allogreft hasarı ile ilişkilidir⁽⁸²⁾. GÖR ile BOS arasında güçlü ilişki nedeni ile nakil sonrası semptomatik GÖR varlığında Nissen fundoplikasyonu yapılmalıdır^(85,86).

Renal Komplikasyonlar

Nakil sonrası akut böbrek hasarı ve kronik böbrek yetmezliği riski yüksektir. Tek merkezli bir çalışmada, akut böbrek hasarı, akciğer transplantasyonundan sonraki ilk haftada alıcıların %68.8'inde oluştuğu gösterilmiştir⁽⁸⁷⁾. 2001'den 2011'e kadar UNOS veri tabanının retrospektif incelemesinde, 655 akciğer transplant alıcısının (alıcıların %5.51'i) renal replasman tedavisine ihtiyaç duyduğu belirtilmiştir. Böbrek replasman tedavisi gereken hastalarda 30 gün sonra sağkalımın azaldığı (%96.7'a karşılık %76.0, $p < 0.001$) bildirilmiştir⁽²⁸⁾. İlk dönemde yetmezlik gelişme bile, kalsinörin inhibitör kullanımına bağlı böbrek yetmezliği sıklığı yıllar içerisinde giderek artar. Nakilden beş yıl sonra olguların %37'sinde kronik böbrek yetmezliği gelişir (GFR < 50)⁽⁸⁸⁾. Kalsinörin inhibitörleri, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi, renal komplikasyonlardan sorumlu en sık etyolojik faktörlerdir. Bu nedenle hipertansiyonu, dislipidemi, diyabeti kontrol altına almak tedavide önemlidir. Bazı durumlarda kalsinörin inhibitör dozunu azaltmak için veya onun yerine kullanmak için mTOR inhibitörleri (sirolimus) tercih edilebilir. Kronik böbrek yetmezliğinin küçük bir kısmı diyalize veya böbrek nakline gider.

Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Problemler

Nakilden beş yıl sonra olguların %82'sinde arteriyel hipertansiyon, %58'inde hiperlipidemi, %41'inde diyabet gelişir (89). Yaşlı olgularda (60 yaş ve üzeri) TA $< 150/90$ mmHg ve 60 yaş altı olgularda diastolik kan basıncı < 90 mmHg hedeflenmelidir (90). Kardiyovasküler komplikasyonlar ölümlerin %5'inden sorumludur (91). Postoperatif erken dönemde (ilk bir hafta) atriyal aritmiler siktir. İPF olgularında bu durum daha da belirgindir. Tedavide beta-bloker, amiodaron veya kalsiyum kanal blokeri tercih edilmelidir. Amiodaron ve kalsiyum kanal blokerleri ile kalsinörin inhibitör etkileşimine dikkat edilmelidir.

Dislipidemi

Dislipidemi böbrek fonksiyonunda azalmaya ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olarak sağkalımı etkiler⁽⁹²⁾. Dislipidemik hastada birincil tedavi hedefi LDL-Kolesterol düzeyidir. Kardiyovasküler risk düşük fakat LDL-Kolesterol > 190 mg/dL, kardiyovasküler risk orta ve LDL-Kolesterol > 115 mg/dL, risk yüksek ve LDL-Kolesterol > 100 mg/dL veya risk çok yüksek ve LDL-Kolesterol > 70 mg/dL ise dislipidemi tedavisi başlanmalıdır. Ancak trigliserid düzeyi ≥ 500 mg/dL ise birincil hedefi trigliserid düzeyini düşürmek olmalıdır. Trigliserid düzeyi 500 mg/dL'nin altına gelince LDL-Kolesterol hedeflerine odaklanmalıdır⁽⁹³⁾. Dislipidemi tedavisinde statinlerin kalsinörin inhibitör ile birlikte kullanımında rabdomiyoliz gelişebileceği unutulmamalıdır. Fluvastatin ve pravastatin bu açıdan daha güvenilir statinlerdir.

Diabetes Mellitus

Nakil sonrası diyabet siktir ve yıllar içerisinde daha da artar⁽⁹⁴⁾. Diyabetik olgularda 5 ve 10 yıllık mortalite yüksektir⁽⁹⁴⁾. Nakil öncesi olan diyabet nakil sonrası immünosüpresif tedavi ile kötüleşebilir. Ülkemizde insülin türevlerine ek olarak, başlıca insülin salgılatıcı (sulfonilüreler ve meglitinidler), insülin duyarlılaştırıcı (biguanid ve tiazolidindion), insülinomimetik ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (glukoretikler; gliflozinler) olarak beş grup antidiyabetik ilaç bulunmaktadır⁽⁹⁵⁾. Böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda metformin kullanılmamalıdır. Nakil hastalarında sodyumglukoz co-transporter-2 inhibitörleri enfeksiyon ve diyabetik ketoasidoz riskini artırdığı için dikkatli kullanılmalıdırlar. Kan şekeri kontrol altına alınamıyor ise insülin tercih edilmelidir. Medikal tedaviye kilo verme, diyet ve egzersiz eklenmelidir.

Osteoporoz

İPF dahil son dönem akciğer hastalıklarında osteoporoz ve bununla ilişkili fraktürler siktir⁽⁹⁶⁾. Balcı ve ark.nın akciğer nakli öncesi 174 alıcıda yaptıkları değerlendirmede osteopeni %35, osteoporoz %46 saptanmıştır ve osteoporoz ile vücut kitle indeksi ve altı dakika yürüme mesafesi arasında negatif bir ilişki bulunmuştur⁽⁹⁷⁾. Nakil sonrasında kortikosteroid kullanımı, düşük fiziksel aktivite ve mevcut komorbiditeler nedeni ile osteopeni/osteoporoz sıklığı daha da artar⁽⁹⁸⁾. Diğer solid organ nakilleri ile karşılaştırıldığında akciğer nakli yapılanlarda osteoporoz ve ilişkili kırık riski daha yüksektir⁽⁹⁹⁾.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2016 yılında yayınlanan "Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi" kılavuzu her olgunun nakil öncesi ve sonrasında DXA, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon ve 25 (OH)D düzeyleri ile değerlendirilmesini önermektedir⁽¹⁰⁰⁾.

Nakil öncesi ve sonrasında hastalar 1500-2000 IU/gün D vitamini almalıdır. D vitamin düzeyi düşük olan hastalara, nakil öncesi düzey 30 ng/mL olacak şekilde yükleme yapılmalıdır. Çoğu beslenmeden karşılanacak şekilde 1200-1500 mg/gün kalsiyum alımı sağlanmalıdır. Nakil öncesinde osteoporozu veya kırığı olan olgularda bifosfonat başlanmalıdır. Şiddetli osteoporozu olanlarda (T skoru $\leq$ -3.5 ve kırık olmayan ya da T skoru $\leq$ -2.5 ve kırığı olan) veya bifosfonatı tolere edemeyenlerde veya bu tedavi altında kırık gelişenlerde Teriparatid (rekombinan human paratiroid hormone) kullanımı önerilmektedir.

Anksiyete ve Depresyon

İPF'de ve akciğer nakil adaylarında psikolojik problemler, özellikle depresyon ve anksiyete sıklığıdır^(101,102). Nakil sonrası mevcut psikolojik problemler şiddetlenebilir veya yeni bulgular eklenebilir. 132 nakil yapılmış olguda (26'sı İPF) medyan 7.4 yıllık takip sürecinde mortalite %61 ve karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonraki analizde, depresyon ve stres mortalite ile ilişkili bulunurken anksiyete için bu ilişki gösterilememiştir⁽¹⁰³⁾. Solid organ nakli sonrası depresyon ve anksiyetenin sağkalıma etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde (27 çalışma, toplam 53.185 nakilin 584'ü akciğer, medyan takip süresi 5.8 yıl), sadece depresyonun mortalite riskini artırdığı saptanmıştır⁽¹⁰⁴⁾.

Bir başka çalışmada da, nakil öncesi depresyonun nakil sonrası devam etmesinin mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁵⁾. Ancak nakil öncesi anksiyete ve depresyonun nakil sonrası sağkalıma etkisini değerlendiren yeni bir meta-analizde (altı prospektif kohort çalışması; n= 711 ve 7.8 yıllık takipte mortalite %48.5) hem anksiyetenin hem de depresyonun sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilememiştir⁽¹⁰⁶⁾. Akciğer nakli yapılan 66 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, nakil sonrası ciddi depresif semptomlar mortalite ile ilişkili bulunmuştur ve bu ilişki cinsiyet, primer greft disfonksiyonu ve hastane yatış süresine göre düzeltme yapıldıktan sonra da değişmemiştir⁽¹⁰⁷⁾. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'ler) depresyon için iyi tolere edilebilir ve etkili tedavilerdir.

Alıcının Kendi Akciğerine Ait Komplikasyonlar

Tek akciğer nakli sonrasında olgunun kendi akciğerinde erken ve geç dönemde komplikasyonlar gelişebilir. Bu konuda yayınlanmış en geniş seride alıcının akciğerinden kaynaklanan komplikasyonların sıklığı %14 bulunmuştur⁽⁶⁰⁾. Uzun dönem takipte alıcının kendi akciğerine ait en sık görülen komplikasyonlar enfeksiyon, pnömotoraks, primer akciğer kanseri, İPF alevlenmesi ve primer hastalığın progresyonudur.

Nörolojik Komplikasyonlar

Ensefalopati, baş ağrısı, tremor, periferik nöropati, santral sinir sistemi enfeksiyonları, miyopati, nöbet, serebrovasküler olay gibi nörolojik komplikasyonlar genellikle immünoşüpresif tedaviye sekonder gelişir⁽¹⁰⁸⁾. Ancak immünoşüpresif hastaların serebral enfeksiyonları da ayırıcı tanıda yer alır. Nakil sonrası erken dönemde gelişen ve mortal seyreden hiperammonemia ve PRES (posterior reversible ensefalopati sendromu) tanısı erken müdahale için çok önemlidir^(109,110).

Havayolu Komplikasyonları

Erken dönemde (ilk altı ay) anastomozlardaki iskemik nekroz granülasyon dokusuna, enfeksiyona, anastomozda ayrışmaya veya bronkomalaziye neden olabilir. Anastomoz yerinde aspergillus kolonizasyonu olabilir⁽¹¹¹⁾. Klinik olarak anlamlı havayolu komplikasyonlarının prevalansı %10-15 arasında değişir^(73,112). En sık görülen komplikasyon bronşiyal stenozdur ve genellikle nakilden iki-dokuz ay sonra gelişir. Sıklıkla anastomoz bölgesinde nadiren daha distalde olabilir. Bronşiyal stenoz asemptomatik olabilir veya dispne, öksürük ve postobstrüktif pnömoniye neden olabilir. Stenoz progresse olarak "vanishing airway sendromu" ile sonlanabilir. Endoskopik yöntemler (balon bronkoplastisi, kriyoterapi, lazer, stent) tedavide yer alır. Bronşiyal ayrılma nadirdir. Kısmi ayrılmada metalik stentler kullanılabilir. Tam ayrılmada mortalite çok yüksektir ve sepsis riski yüksektir. Granülasyon dokusu ile bronş obstrüksiyonu ciddi sorun yaratabilir. Kriyoterapi, lazer, argon plazma koagülasyonu tedavide etkindir. Trakeobronkomalazi genellikle ilk dört ay içerisinde gelişir. Dispne, öksürük, rekürren enfeksiyonlar ve obstrüktif spirometri ile karakterizedir. Bronkoskopide dinamik havayolu kollapsı tipik bulgudur. Stent gerekebilir.

Venöz Tromboembolizm (VTE)

Nakil sonrası sıklıkla erken dönemde (ilk bir yılda ve özellikle ilk bir ayda) olmakla birlikte takipte herhangi bir zamanda gelişebilir. Bazı merkezler antikoagülanı

nakil sonrası altı-dokuz ay rutin olarak kullanırlar. Yüzseksenbir nakil olgusunun değerlendirildiği prospektif çok merkezli randomize bir çalışmada (takrolimus/sirolimus/prednizon tedavisi vs. takrolimus/azatiopurin/prednizon), sirolimus kohortunda VTE anlamlı olarak daha fazla saptanmış (%17.2 ve %3.2; $p < 0.01$) ve bu anlamlılık nakil öncesi tanıya göre düzenleme yapıldığında da korunmuştur⁽¹¹³⁾.

Plevral Efüzyon

Erken postoperatif dönemde daha sıktır. Kalıcı efüzyon varlığında şilotoraks düşünülmelidir. Geç dönemdeki efüzyonlarda ayırıcı tanıda infeksiyonlar, akut rejeksiyon, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, vücut boşluğu lenfoması (body cavity lymphoma) ve diğer malignansi yer alır.

Nakil Sonrası Lenfoproliferatif Hastalıklar

Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalıklar (NSLPH) histopatolojik olarak dört alt gruba ayrılır: erken hiperplazik lezyonlar, polimorfik lezyonlar (poliklonal veya monoklonal), monomorfik lezyonlar ve klasik Hodgkin-lenfoma. Akciğer nakli sonrasında NSLPH sıklığı diğer solid organ nakillerine göre daha yüksektir ve nakil sonrası ilk bir yılda gelişebileceği gibi (%25) sıklıkla daha geç dönemde ortaya çıkar⁽¹¹⁴⁻¹¹⁷⁾. Olguların çoğu EBV re-aktivasyonu ile ilişkilidir ve sıklıkla B lenfositlerden kaynaklanır. Hastalık gelişimi için en önemli risk faktörleri uygulanan immünsüpresyon şiddeti ile alıcının nakil öncesi EBV seropozitiflik durumudur. Nakil sonrası kantitatif PCR ile EBV DNA yükünün takibi önemlidir. EBV viral yükü artıyor ise immünsüpresif dozu azaltılmalı ve allograft disfonksiyonu için olgu yakından izlenmelidir⁽¹¹⁸⁾. Ayrıca, olgunun yaşı ve nakil sonrası geçen süre de hastalığın gelişimini etkilemektedir. İlk bir yılda NSLPH gelişimi seronegatif alıcıda primer EBV infeksiyon gelişmesi, primer CMV infeksiyonu, sık rejeksiyonlar ve indüksiyon tedavisi kullanımı ile ilişkilidir. Birinci yıldan sonra ortaya çıkması ise yüksek doz immünsüpresif tedavi, alıcının yaşının yüksek olması ve erkek cinsiyet ile ilişkilidir. mTOR inhibitörü (sirolimus, evorolimus) kullananlarda hastalık riski daha yüksektir. NSLPH gelişen olgular semptomsuz olabilirken ateş, kilo kaybı ve gece terlemesi gibi nonspesifik yakınmalar ile başvurabilirler. Klinik bulgular hastalığın tipine ve tutulum bölgesine göre değişkenlik gösterir. Tedavi seçiminde hastalığın tipi önemli olmakla birlikte öncelikle immünsüpresif tedavi azaltılmalı veya kesilmelidir. İmmünsüpresif tedavinin azaltılması erken lezyonları olan hastalarda tam remisyona ulaşılabilir. Lokal hastalık varlığında

cerrahi yada radyoterapi uygulanabilir. Yaygın hastalık durumunda kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Diğer tedavi seçenekleri antiviral tedavi (immünsüpresif doz azaltımı ile birlikte), IVIG (diğer tedavi seçeneklerine eklenerek), interferon alfa ve monoklonal antikordur (Rituksimab)^(119,120).

Kanser

Akciğer nakli sonrası uzun dönem takipte en önemli ölüm nedenlerinden birisi de kanserdir. Sigara, yaş, genetik faktörler, immünsüpresif ilaçlar, onkogenik viral infeksiyonlar en önemli risk faktörleridir. 1989-2012 yıllarında 18.093 akciğer nakli yapılmış olguda (ortalama takip süresi 1086 gün) nakil sonrası kanser sıklığı birinci yıl için %1.4, üçüncü yıl için %4.6 ve beşinci yıl için %7.9 saptanmıştır. En sık görülen kanserler akciğer kanseri (%26.2) ve lenfoproliferatif hastalık (%20.0) olarak bildirilmiştir. Çalışmada yaş, erkek cinsiyet, hastalık etiyojisi ve tek akciğer nakli kanser için önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır⁽¹²¹⁾. OPTN/UNOS verilerine göre 1999-2008 yıllarında Amerika'da yapılan solid organ nakillerinde (n=193.905; 123.380 böbrek, 43.106 karaciğer, 16511 kalp ve 10.908 akciğer nakli) akciğer nakli yapılanlarda kanser insidansı diğer gruplardan daha yüksektir (%19.8) saptanmıştır. Tüm organ gruplarında ilk iki sırada NSLPH ve akciğer kanseri yer almış ve akciğer grubunda bu iki kanserin oranları sırası ile %5.72 ve %5.94 saptanmıştır. 1987-2009 yıllarında nakil yapılan 3327 İPF olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada tek akciğer naklinde en önemli ölüm nedeninin kanser olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁰⁾.

İİP olgularında nakil sonrası geç dönem mortaliteden sorumlu lenfoma dışı kanser sıklığı KOAH, kistik fibroz gibi diğer nakil endikasyonları ile karşılaştırıldığında daha fazladır⁽²⁾. ISHLT kayıt verisine göre İİP nedeni ile akciğer nakli yapılan (Ocak 1990-Haziran 2015) ve kaybedilen olgularda lenfoma dışı kansere bağlı ölümler birinci yılda %4 iken, yıllar ilerledikçe kanser oranı artar ve 10 yıldan uzun yaşayanlarda %22.7 ile ilk sıraya yerleşir⁽²⁾. Dermatolojik kanserler (özellikle skuamöz hücre ve bazal hücre kanseri) en sık görülen kanserlerdir⁽¹²²⁾. Bu nedenle rutin cildiye kontrolü önemlidir. Varikonazol cilt kanseri için önemli bir risk faktörüdür^(123,124). m-TOR inhibitörleri ise anti-neoplastik özellikleri ile nakil sonrası kanser gelişimini azaltırlar^(125,126).

Akciğer nakli sonrasında akciğer kanser gelişme riski genel popülasyonla ve diğer solid organ nakilleri ile karşılaştırıldığında daha fazladır⁽¹²⁷⁾. Akciğer kanseri için risk faktörleri immünsüpresif tedavi, alıcıda ve

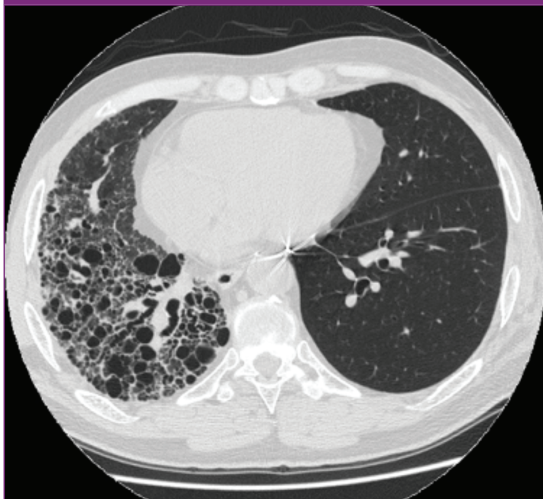
vericide sigara hikayesinin olmasıdır^(128,129). Akciğer kanseri üç şekilde prezente olabilir: çıkartılan akciğerde tesadüfen saptanan kanser ($< \%2$), nativ akciğerde kanser gelişimi ($\%9$) ve greftte kanser gelişimi ($< \%1$)⁽¹³⁰⁾. İleri yaşta nakil yapılması da kanser riskini artıran bir durumdur. Bu nedenle sigara içen veya içmiş ileri yaştaki KOAH ve İPF olgularında bilateral nakili tercih etmek daha doğru bir yaklaşım olabilir. Takılan akciğerde primer kanser gelişimi daha nadirdir ve sıklıkla da bilateral nakil sonrası daha fazladır⁽¹³⁰⁻¹³²⁾.

Kronik Allogreft Disfonksiyonu (KAD)

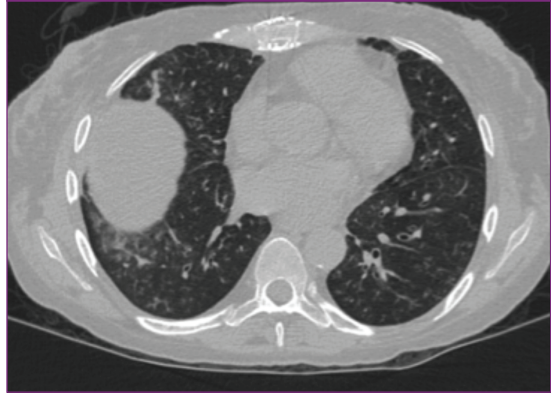
Akciğer fonksiyonlarındaki düşüş en az üç hafta devam eder ve FEV_1 ve/veya FVC nakil sonrası en iyi değerin $\%90$ 'ına ulaşamaz ise KAD şüphesi vardır. Tedaviye rağmen FEV_1 ve/veya FVC düşüşü devam eder ve en az üç hafta süre ile en iyi değerin $\%80$ 'inin altında kalırsa KAD tanısı konur⁽¹³³⁾. KAD'ın iki formu vardır: obstrüktif fonksiyon kaybı ile giden form (bronşiyolit obliterans sendromu; BOS) ve restriktif fonksiyon kaybı ile giden form (restriktif allogreft sendromu; RAS, Resim 1A-C). Hangi formda olursa olsun KAD ilk bir yıldan sonraki ölümlerin en sık nedenidir⁽²⁾.

En sık görülen form BOS'dur. İPF'de BOS diğer nakil nedenlerine göre daha erken gelişir. Bu durum İPF'de GÖR ve primer greft disfonksiyonunun daha sık olması ile ilişkili olabilir. 1994-2014 yıllarında yapılan akciğer nakillerinde beş yıl yaşayanlarda BOS $\%41.5$

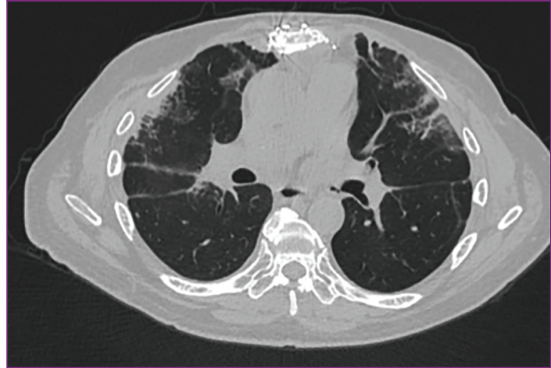
Resim 1A. Nakilden sonra bilgisayarlı tomografi. Sağ akciğerde hastanın idiyopatik pulmoner fibröz (İPF) tanısıyla uyumlu balpeteği ve diffüz interstisyel infiltrasyon; nakil yapılmış sol akciğer normal (Dr. Remzi Bağ arşivinden).



Resim 1B. Nakilden sonra bilgisayarlı tomografi. Bilateral bronş duvar kalınlaşması ve tomurculanmış ağaç ile kendini gösteren obliteratif bronşiyolit sendromu (Dr. Remzi Bağ arşivinden).



Resim 1C. Nakilden sonra bilgisayarlı tomografi. Periferik subplevral konsolidasyon alanları ile birlikte, buzluca opasiteleri ve mimari bozulma ile kendini gösteren restriktif allogreft sendromu (Dr. Remzi Bağ arşivinden).



saptanmış ve nakil endikasyon gruplarında (KOAH, kistik fibroz, İİP) BOS oranı benzer bulunmuştur⁽¹³⁴⁾. BOS uzun dönem takipte en sık ölüm nedenidir⁽¹³⁵⁾. İPF nedeni ile akciğer nakli yapılan ve medyan sağ kalımın 10 yıl olduğu bir çalışmada BOS $\%44$ ile en sık ölüm nedeni olarak saptanmıştır⁽²⁶⁾. BOS'da progresif olarak FEV_1 'de FVC'ye göre ciddi düşüş vardır. Tipik histopatolojik bulgu küçük havayollarında (< 2 mm) obliterasyona neden olan obliteratif bronşiyolit lezyonlar ve korunmuş parankimdir. Tipik radyolojik bulgular ise havalanma artışı ve mozaik paternidir^(128,136). BOS dışlanma teşhisidir. Reddetme, infeksiyon, hava yolu stenozu, efüzyon, diyafragma fonksiyon bozukluğu gibi azalmış spirometrisinin diğer bilinen nedenlerinin ekarte edilmesi gerekir. Tanı için spirometrik ölçüm, radyolojik değerlendirme (HRCT) ve bronkoskopi birlikte kullanılmalıdır.

Bronkoskopinin tanı için prediktif değeri zayıftır ancak BAL ve uç biyopsi enfeksiyonları ve akut rejeksiyonu dışlamak için yapılmalıdır. FEV₁'deki düşüşün şiddeti BOS evresini belirler. Spirometri için en iyi bazal değerler en az üç hafta ara ile ölçülmüş en iyi iki değer ortalamasıdır⁽¹³⁷⁾. En önemli risk faktörleri primer greft disfonksiyonu, akut hücresel rejeksiyon, lenfositik bronşiyolit, humoral rejeksiyon, GÖR ve aspirasyon, BAL'da nötrofil hakimiyeti, CMV pnömonitisi, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Aspergillus* kolonizasyonudur⁽¹³⁶⁾. BOS genel olarak irreversibl bir seyir göstermekle birlikte son çalışmalar BOS olgularının bir kısmının makrolidlere yanıt verdiğini göstermiştir⁽¹³⁸⁾. Plasebo kontrollü yeni bir çalışmada BOS olgularında azitromisin grubunda FEV₁ yanıtının plasebo grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁹⁾. Bu nedenle BOS'da azitromisin ilk basamak olarak önerilmektedir⁽¹³⁶⁾. BOS'un tedavisinde immünsüpresyon dozunu optimize etmek, risk faktörlerini ortadan kaldırmak ve en son noktada da yeniden nakil yer alır.

KAD'ın diğer formu restriktif allogreft sendromudur. Bu sendrom spirometrede progresif restriktif patern ve radyolojik olarak da progresif fibrozis (özellikle üst zonlarda ve subpleval) ile karakterizedir⁽¹⁴⁰⁾. Sıklıkla BOS ile birlikte ancak sağkalım BOS'a göre daha kötüdür. RAS olgularının bir kısmı yavaş bir kısmı ise hızlı progresyon gösterir⁽¹⁴¹⁾.

KAD'da tedavi başarısız olduğu için KAD gelişimini önlemek cazip görünmekle birlikte pratikte zordur. KAD'dan birincil korunma için azitromisin öneren gruplar mevcuttur⁽¹⁴²⁾.

Sonuç

Akciğer nakli, optimal tıbbi tedaviye rağmen kısa zamanda ölüm riski taşıyan, fonksiyonel olarak sınırlı, fakat komorbiditesi major cerrahi girişimi ve immünsüpresyon komplikasyonlarını tolere edebilecek İPF hastaları için uygun bir seçenektir. Olası komplikasyonların çokluğuna rağmen, nakil sonrası yaşam kalitesinde belirgin düzelme beklenir. Sağkalım oranları diğer nakil endikasyonlarına göre yetersiz olmakla birlikte, İPF doğal seyrinden belirgin olarak daha iyidir.

KAYNAKLAR

1. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 557-64.
2. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 1170-84.
3. Oto O. Heart transplantation in Turkey. Interview by Judy Ozkan. *Circulation* 2007; 115: f101-2.
4. Dabak G. History of Lung Transplantation. *Eurasian J Pulmonol* 2013; 15: 82-7.
5. Süreyyapaşa Akciğer Transplantasyonu Çalışma Grubu (SATÇAG): Silikozis tanısıyla yapılan tek taraflı akciğer nakli: Türkiye'deki ilk başarılı akciğer nakli olgusu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2011; 19: 455-62.
6. Özbaran MTK, Yağdı T, Gülen F, Özcan C, Engin Ç, Midyat L. Bir olgu, iki ilk: Türkiye'de ilk başarılı çift akciğer transplantasyonu; pediatrik yaş grubunda Türkiye'de ilk akciğer transplantasyonu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2010; 18: 145-7.
7. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı. https://organ.saglik.gov.tr/OTR/70Istatistik/ORGAN_010103.aspx Erişim 30 Mart 2017
8. Buyukkale S. Yedikule organ nakli merkezinin erken dönem akciğer nakli sonuçları: Üç yıllık deneyimimiz. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2017; 25: 86-95.
9. Adegunsoye A, Strek ME, Garrity E, Guzy R, Bag R. Comprehensive care of the lung transplant patient. *Chest* 2016. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.001
10. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 431-40.
11. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-91.
12. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 459-66.
13. Weill D, Benden C, Corris PA, 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: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 1-15.
14. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet (London, England)* 2011; 377: 1760-9.
15. King TEJ, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083-92.
16. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of Nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
17. Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 355-61.
18. Hayes D, Jr., Higgins RS, Black SM, et al. Effect of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 105-11.

- nary fibrosis after lung transplantation: an analysis of the United Network of Organ Sharing registry. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 430-7.
19. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *American journal of transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2017;17 Suppl 1: 357-424.
 20. Koenig A, Stepanova M, Saab S, Ahmed A, Wong R, Younossi ZM. Long-term outcomes of lung transplant recipients with hepatitis C infection: a retrospective study of the U.S. transplant registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 271-8.
 21. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Burton NA, Barnett SD, Edwards E. Comparison of wait times and mortality for idiopathic pulmonary fibrosis patients listed for single or bilateral lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010; 29: 1165-71.
 22. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 139.
 23. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney J, Cornwell RD, Meyer KC. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes before and after implementation of the united network for organ sharing lung allocation scoring system. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41: 680-5.
 24. Egan TM, Edwards LB. Effect of the lung allocation score on lung transplantation in the United States. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 433-9.
 25. Bennett D, Fossi A, Bargagli E, et al. Mortality on the waiting list for lung transplantation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A single-centre experience. *Lung* 2015; 193: 677-81.
 26. ten Klooster L, Nossent GD, Kwakkel-van Erp JM, et al. Ten-year survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis after lung transplantation. *Lung* 2015; 193: 919-26.
 27. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney J, Cornwell RD, Meyer KC. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 14: 263-7.
 28. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 185-92.
 29. Hayes D, Jr., Black SM, Tobias JD, Kirkby S, Mansour HM, Whitson BA. Influence of pulmonary hypertension on patients with idiopathic pulmonary fibrosis awaiting lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 246-52.
 30. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD006322.
 31. Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2017. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208638
 32. Keyser RE, Woolstenhulme JG, Chin LMK, et al. Cardiorespiratory function before and after aerobic exercise training in patients with interstitial lung disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015; 35: 47-55.
 33. Singer JP, Peterson ER, Snyder ME, et al. Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1012-21.
 34. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008; 105: 13051-6.
 35. Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutation Research* 2012; 730: 52-8.
 36. Diaz de Leon A, Cronkrite JT, Katzenstein AL, et al. Telomere lengths, pulmonary fibrosis and telomerase (TERT) mutations. *PloS one* 2010;5:e10680.
 37. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: An observational cohort study with independent validation. *The Lancet Respir Med* 2014; 2: 557-65.
 38. George G, Rosas IO, Cui Y, et al. Short telomeres, telomero-pathy, and subclinical extrapulmonary organ damage in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2015; 147: 1549-57.
 39. Stella GM, Balestro E, Lacedonia D, Baraldo S. Telomero-pathies: an emerging spectrum of disorders with important implications for patients with interstitial lung disease. *Minerva Medica* 2016; 107: 9-14.
 40. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 178-87.
 41. Borie R, Kannengiesser C, Hirschi S, et al. Severe hematologic complications after lung transplantation in patients with telomerase complex mutations. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 538-46.
 42. George TJ, Beaty CA, Kilic A, Shah PD, Merlo CA, Shah AS. Outcomes and temporal trends among high-risk patients after lung transplantation in the United States. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31: 1182-91.
 43. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 765-73.
 44. Hayes D, Whitson BA, Black SM, Preston TJ, Papadimos TJ, Tobias JD. Influence of age on survival in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation before lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2015; 34: 832-8.
 45. Don Hayes J, Tobias JD, Tumin D. Center volume and extracorporeal membrane oxygenation support at lung transplantation in the Lung Allocation Score era. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 317-26.
 46. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Critical Care* 2015; 19: 19.
 47. Neurohr C, Huppmann P, Thum D, et al. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantati-

- on for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2010; 23: 887-96.
48. Algar FJ, Espinosa D, Moreno P, et al. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant Proc* 2010; 42: 3211-3.
 49. Chauhan D, Karanam AB, Merlo A, et al. Post-transplant survival in idiopathic pulmonary fibrosis patients concurrently listed for single and double lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 657-60.
 50. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009; 151: 767-74.
 51. Force SD, Kilgo P, Neujahr DC, et al. Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 244-9.
 52. Schaffer JM, Singh SK, Reitz BA, Zamanian RT, Mallidi HR. Single- vs double-lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis since the implementation of lung allocation based on medical need. *Jama* 2015; 313: 936-48.
 53. Gulack BC, Ganapathi AM, Speicher PJ, et al. What is the optimal transplant for older patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 1826-33.
 54. Lehmann S, Uhlemann M, Leontyev S, et al. Bilateral versus single lung transplant for idiopathic pulmonary fibrosis. *Experimental and clinical transplantation: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2014; 12: 443-7.
 55. Weiss ES, Allen JG, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. Survival after single versus bilateral lung transplantation for high-risk patients with pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 1616-25.
 56. McCarthy F, Savino D, Graves D, et al. Cost and readmission of single and double lung transplantation in the U.S. Medicare Population. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2017; 36: 115.
 57. Arango Tomas EA, Algar FJ, Cerezo Madueno F, Salvatierra Velazquez A. Evolution and risk factors for early mortality after lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis: An Experience of 20 Years. *Transplantation Proceedings* 2015; 47: 2656-8.
 58. Gries CJ, Bhadriraju S, Edelman JD, Goss CH, Raghu G, Mulligan MS. Obese patients with idiopathic pulmonary fibrosis have a higher 90-day mortality risk with bilateral lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 241-6.
 59. Puri V, Patterson GA, Meyers BF. Single versus bilateral lung transplantation: do guidelines exist? *Thoracic Surgery Clinics* 2015; 25: 47-54.
 60. King CS, Khandhar S, Burton N, et al. Native lung complications in single-lung transplant recipients and the role of pneumonectomy. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2009; 28: 851-6.
 61. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 159-71.
 62. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012; 31: 1073-86.
 63. ISHLT Registry http://ishlt.org/registries/quarterlyDataReportResults.asp?organ=LU&rptType=recip_p_surv&continent=4 Erişim 30 Mart 2017
 64. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 289-91.
 65. Merlo CA, Weiss ES, Orens JB, et al. Impact of U.S. Lung Allocation Score on survival after lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2009; 28: 769-75.
 66. Horai T, Shigemura N, Gries C, et al. Lung transplantation for patients with high lung allocation score: single-center experience. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1592-7.
 67. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 1264-77.
 68. Orens JB, Garrity ER, Jr. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 13-9.
 69. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2007; 26: 1229-42.
 70. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 397-406.
 71. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 101-7.
 72. Brown AW, Kaya H, Nathan SD. Lung transplantation in IIP: A review. *Respirology* 2016; 21: 1173-84.
 73. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. *Chest* 2011; 139: 402-11.
 74. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-60.

75. Palmer SM, Limaye AP, Banks M, et al. Extended valganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus after lung transplantation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 761-9.
76. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice ASTIDCo. Vaccination in solid organ transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2013; 13 Suppl 4: 311-7.
77. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2014; 58: 44-100.
78. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 27: 136-42.
79. Wood RK. Esophageal dysmotility, gastro-esophageal reflux disease, and lung transplantation: What is the evidence? *Current Gastroenterology Reports* 2015; 17: 48.
80. Hoppe T, Jarido V, Pennathur A, et al. Antireflux surgery preserves lung function in patients with gastroesophageal reflux disease and end-stage lung disease before and after lung transplantation. *Arch Surg* 2011; 146: 1041-7.
81. Kulkarni T, Willoughby J, Acosta Lara Mdel P, et al. A bundled care approach to patients with idiopathic pulmonary fibrosis improves transplant-free survival. *Respir Med* 2016; 115: 33-8.
82. Lo WK, Goldberg HJ, Wee J, Fisichella PM, Chan WW. Both pre-transplant and early post-transplant antireflux surgery prevent development of early allograft injury after lung transplantation. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2016; 20: 111-8.
83. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2006; 6: 1930-8.
84. Fisichella PM, Davis CS, Lowery E, Ramirez L, Gamelli RL, Kovacs EJ. Aspiration, localized pulmonary inflammation, and predictors of early-onset bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 90-100.
85. Hartwig MG, Anderson DJ, Onaitis MW, et al. Fundoplication after lung transplantation prevents the allograft dysfunction associated with reflux. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 462-8.
86. Patti MG, Vela MF, Odell DD, Richter JE, Fisichella PM, Vaezi MF. The intersection of GERD, aspiration, and lung transplantation. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A* 2016; 26: 501-5.
87. Fidalgo P, Ahmed M, Meyer SR, et al. Association between transient acute kidney injury and morbidity and mortality after lung transplantation: a retrospective cohort study. *J Crit Care* 2014; 29: 1028-34.
88. Paradelo de la Morena M, De La Torre Bravos M, Prado RF, et al. Chronic kidney disease after lung transplantation: incidence, risk factors, and treatment. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 3217-9.
89. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2013; focus theme: age. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013; 32: 965-78.
90. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014; 311: 507-20.
91. Dilling DF, Glanville AR. Advances in lung transplantation: the year in review. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011; 30: 247-51.
92. Wenger U, Cottini SR, Noll G, et al. Pretransplant dyslipidaemia determines outcome in lung transplant recipients. *Lipids in Health and Disease* 2013; 12: 53.
93. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Lipid Metabolizması, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016. http://www.turkendokrin.org/files/LIPID_web.pdf Erişim 30 Mart 2017
94. Hackman KL, Snell GI, Bach LA. Prevalence and predictors of diabetes after lung transplantation: a prospective, longitudinal study. *Diabetes Care* 2014; 37: 2919-25.
95. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2016. http://www.turkendokrin.org/files/DIYABET_web.pdf Erişim 30 Mart 2017
96. Caffarelli C, Gonnelli S, Tomai Pitinca MD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis a rare disease with severe bone fragility. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 1087-94.
97. Balci MK, Ari E, Vayvada M, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates: Association with 6-minute walking test and body mass index. *Transplantation Proceedings* 2016; 48: 2147-51.
98. Lakey WC, Spratt S, Vinson EN, Gesty-Palmer D, Weber T, Palmer S. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls. *Clinical Transplantation* 2011; 25: 426-35.
99. Yu TM, Lin CL, Chang SN, Sung FC, Huang ST, Kao CH. Osteoporosis and fractures after solid organ transplantation: a nationwide population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings* 2014; 89: 888-95.
100. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016. http://www.turkendokrin.org/files/METABOLIK_KH_BOOK_web.pdf Erişim 30 Mart 2017
101. Soyseth TS, Lund MB, Bjortuft O, et al. Psychiatric disorders and psychological distress in patients undergoing evaluation for lung transplantation: a national cohort study. *General Hospital Psychiatry* 2016; 42: 67-73.
102. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chronic Respiratory Disease* 2013; 10: 127-33.
103. Smith PJ, Blumenthal JA, Trulock EP, et al. Psychosocial Predictors of Mortality Following Lung Transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016; 16: 271-7.

104. Dew MA, Rosenberger EM, Myaskovsky L, et al. Depression and anxiety as risk factors for morbidity and mortality after organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation* 2015; 100: 988-1003.
105. Smith PJ, Blumenthal JA, Carney RM, et al. Neurobehavioral functioning and survival following lung transplantation. *Chest* 2014; 145: 604-11.
106. Courtwright AM, Salomon S, Lehmann LS, Wolfe DJ, Goldberg HJ. The effect of pretransplant depression and anxiety on survival following lung transplant: A meta-analysis. *Psychosomatics* 2016; 57: 238-45.
107. Smith PJ, Blumenthal JA, Snyder LD, et al. Depressive symptoms and early mortality following lung transplantation: A pilot study. *Clinical Transplantation* 2017; 31.
108. Mateen FJ, Dierkhising RA, Rabinstein AA, van de Beek D, Wijicks EF. Neurological complications following adult lung transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2010; 10: 908-14.
109. Chen C, Bain KB, Iuppa JA, et al. Hyperammonemia syndrome after lung transplantation: A single center experience. *Transplantation* 2016; 100: 678-84.
110. Oda N, Kato TS, Hanatani A, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) in a heart transplant recipient treated by substitution of cyclosporine A with tacrolimus. *Internal Medicine* 2010; 49: 1013-6.
111. Samano MN, Minamoto H, Junqueira JJ, et al. Bronchial complications following lung transplantation. *Transplantation Proceedings* 2009; 41: 921-6.
112. Porhownik NR. Airway complications post lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 174-80.
113. Ahyia VN, McShane PJ, Baz MA, et al. Increased risk of venous thromboembolism with a sirolimus-based immunosuppression regimen in lung transplantation. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011; 30: 175-81.
114. Baldanti F, Rognoni V, Cascina A, Oggionni T, Tinelli C, Meloni F. Post-transplant lymphoproliferative disorders and Epstein-Barr virus DNAemia in a cohort of lung transplant recipients. *Virology Journal* 2011; 8: 421.
115. Wudhikarn K, Holman CJ, Linan M, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders in lung transplant recipients: 20-yr experience at the University of Minnesota. *Clinical Transplantation* 2011; 25: 705-13.
116. Kremer BE, Reshef R, Misleh JG, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder after lung transplantation: a review of 35 cases. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012; 31: 296-304.
117. Muchtar E, Kramer MR, Vidal L, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in lung transplant recipients: a 15-year single institution experience. *Transplantation* 2013; 96: 657-63.
118. Glotz D, Chapman JR, Dharnidharka VR, et al. The Seville expert workshop for progress in posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 2012; 94: 784-93.
119. Neuringer IP. Posttransplant lymphoproliferative disease after lung transplantation. *Clinical & Developmental Immunology* 2013; 2013: 430209.
120. 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.
121. Magruder JT, Crawford TC, Grimm JC, et al. Risk Factors for De Novo Malignancy Following Lung Transplantation. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2017; 17: 227-38.
122. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 263-79.
123. Mansh M, Binstock M, Williams K, et al. Voriconazole Exposure and Risk of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, Aspergillus Colonization, Invasive Aspergillosis and Death in Lung Transplant Recipients. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016; 16: 262-70.
124. Kolaitis NA, Duffy E, Zhang A, et al. Voriconazole increases the risk for cutaneous squamous cell carcinoma after lung transplantation. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2017; 30: 41-8.
125. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.
126. Robbins HY, Arcasoy SM. Malignancies following lung transplantation. *Clin Chest Med* 2011; 32: 343-55.
127. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *Jama* 2011; 306: 1891-901.
128. Van Raemdonck D, Vos R, Yserbyt J, Decaluwe H, De Leyn P, Verleden GM. Lung cancer: a rare indication for, but frequent complication after lung transplantation. *J Thorac Dis* 2016; 8: 915-24.
129. Ruttens D, Verleden SE, Goeminne PC, et al. Smoking resumption after lung transplantation: standardised screening and importance for long-term outcome. *Eur Respir J* 2014; 43: 300-3.
130. Olland AB, Falcoz PE, Santelmo N, Kessler R, Massard G. Primary lung cancer in lung transplant recipients. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 362-71.
131. Grewal AS, Padera RF, Boukedes S, et al. Prevalence and outcome of lung cancer in lung transplant recipients. *Respir Med* 2015; 109: 427-33.
132. Raviv Y, Shitrit D, Amital A, et al. Lung cancer in lung transplant recipients: experience of a tertiary hospital and literature review. *Lung Cancer* 2011; 74: 280-3.
133. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2014; 33: 127-33.

134. Goldfarb SB, Levvey BJ, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016; 35: 1196-205.
135. Weigt SS, DerHovanessian A, Wallace WD, Lynch JP, 3rd, Belperio JA: Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 336-51.
136. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479-503.
137. Welsh CH, Wang TS, Lyu DM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: summary for clinicians. *Bronchiolitis obliterans syndrome complicating lung transplantation. Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 118-9.
138. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011; 37: 164-72.
139. Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation. *Thorax* 2015; 70: 442-50.
140. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2011; 30: 735-42.
141. Dubbeldam A, Barthels C, Coolen J, et al. Restrictive allograft syndrome after lung transplantation: new radiological insights. *Eur Radiol* 2016.
142. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, et al. Prophylactic azithromycin therapy after lung transplantation: Post hoc analysis of a randomized controlled trial. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2016; 16: 254-61.
143. İlaç etkileşimleri <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/> Erişim 30 Mart 2017.