

# Akciğer Naklinde Genel Endikasyonlar ve Hasta Seçimi

## General Indications and Patient Selection in Lung Transplantation

Dr. Remzi BAĞ

Chicago Üniversitesi Pritzker Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, Chicago, ABD

### ÖZET

Akciğer nakli, diğer tıbbi veya cerrahi tedavileri tüketmiş son dönem akciğer hastalığı olan seçilmiş bireyler için daha iyi yaşam kalitesi sağlayarak yaşamı kurtaran bir tedavi haline dönüşmüştür. Donör akciğerler, nakil gereken hasta sayısı ile karşılaştırıldığında sınırlı bir kaynak olduğundan, adayların en çok ihtiyacı olan, ancak nakil sonrası fayda beklentisi en iyi olanlardan seçilmesi zorunludur. Bu derlemede, aday seçiminde önemli faktörler, endikasyonlar, kontrendikasyonlar, nakil için uygun yönlendirme ve listeleme zamanlama ve transplantasyon zamanlaması ve karar vermede önemli özel durumlar gözden geçirilecektir.

**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 lung diseases who have exhausted other medical or surgical therapies. Since donor lungs are a limited resource compared to number of patients requiring the organs, it is imperative to select and offer transplant to those who are in most need, but also have the best prospect of post transplant benefit. In this manuscript, pertinent factors in candidate selection, indications, contraindications, the appropriate timing of referral and listing for transplantation and special considerations in decision making will be reviewed.

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

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Remzi BAĞ  
Chicago Üniversitesi Pritzker Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, Chicago, ABD  
e-posta: rbag@bsd.uchicago.edu  
DOI: 10.5152/gghs.2020.002

## GİRİŞ

Akciğer nakli (akciğer transplantasyonu), tıbbi ve diğer cerrahi tedavi seçeneklerine yanıt vermeyen son aşama akciğer hastalığı olan seçilmiş bireyler için artık yerleşmiş bir tedavidir. 1981'deki ilk başarılı kombine kalp ve akciğer nakliden beri kademeli olarak gelişmesine devam etmektedir<sup>(1)</sup>. Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği (ISHLT) son verilerine göre, dünya genelinde 30 Haziran 2018 itibarıyla, 69.200 yetişkin akciğer ve 4.128 yetişkin kalp-akciğer nakli rapor edilmiştir<sup>(2)</sup>. Bu verilerin dünya çapındaki akciğer nakli faaliyetinin yaklaşık %75'ini temsil ettiği düşünülürse, günümüze kadar 100 bine yakın nakil yapıldığı sonuncuna varılır. Bu bulguya rağmen, transplantasyon oranı, akciğer nakli ihtiyacı olan solunum yetmezliği olan hastaların sayısına göre önemli ölçüde azdır. Türkiye Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığının resmi sayfasına göre 2011-31 Ekim 2019 tarihleri arasında yapılan toplam akciğer nakli 258 olarak bildirilmiştir (yıllara göre nakil sayısı sırası ile 5, 25, 32, 33, 30, 22, 42,43,26)<sup>(3)</sup>. Günümüze kadar dünya genelinde yıllık en fazla nakil 4567 erişkin akciğer transplantasyonu ile 2016 yılında gerçekleştirilmiştir<sup>(2)</sup>. Nakil yapılan merkezlerin çok azında yılda elliden fazla operasyon yapılmaktadır. Nakillerin beşte biri tek akciğer nakli iken kalanı nakiller bilateral olarak yapılmaktadır. Kombine kalp-akciğer nakli veya canlı donörden lobar transplantasyon ise son derece sınırlı olarak uygulanmaktadır.

Akciğer nakli, tıbbi ve cerrahi diğer tedavi yöntemlerinden yeterli yanıt alınamayan kanser dışındaki kronik son dönem akciğer hastalığı için son çare bir tedavidir. Günlük hayatlarında kronik olarak semptomatik olan bu hastalarda, transplantasyon yaşam kalitesini ve sağkalımı olumlu etkilemektedir.

$\alpha$ 1-antitripsin (A1AT) eksikliği olmayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), idiyopatik pulmoner fibröz (İPF) ve kistik fibröz (KF) dünya çapında akciğer nakli hastalarının çoğunu oluşturmaktadır. Son yıllarda, interstisyel akciğer hastalıklarının nakildeki payı artarak dünya genelinde, %40.5 ile en yaygın endikasyon haline gelmiştir<sup>(2)</sup>. Diğer endikasyonlar arasında A1AT eksikliği, diğer yaygın (diffüz) parankimal akciğer hastalıkları, KF dışı bronşektazi, sarkoidoz ve lenfanjiyoleiyomiyotoz, retransplant, pulmoner hipertansiyon gibi durumlar yer almaktadır. Akciğer kanseri ise immünsüpresyon sonrası metastaz olasılığından dolayı kontraendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Genel endikasyonlar ve hasta seçimi ile ilgili uluslararası kılavuzlar 2014 yılında güncellenmiştir<sup>(4)</sup>. Bu güncelleme, yüksek kaliteli kanıtların yokluğundan uzman bilirkişi görüşüne önem verme zorunluluğu vurgulamaktadır. Nakil için genel endikasyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Kullanılabilir donör sayısı çok kısıtlı olduğundan, hasta seçimindeki hedef, akciğer transplantasyonundan en fazla fayda görecektir hastaların tanımlanmasıdır. Adayların, genel durumu ve medikal problemleri majör cerrahi girişim için uygun olmalıdır. Nakil adayları transplant ve sonrası hakkında bilgilendirilmiş, sağlıklı yaşam tarzını benimsemiş ve nakil ekibinin tavsiyelerine uyum göstermeye niyetli olmalıdır. Transplantasyonda başarı doğru aday seçimine ek olarak, adayın ameliyata hazırlanması, eksiksiz intraoperatif ve postoperatif bakım ve uzun süreli yakın tıbbi takip ve tedaviyi yapacak ekiple sağlanabilir.

Transplantasyon sonrası sağkalım da sınırlı olduğundan, hastanın gerçek sağkalımına olumlu katkıda bulunabilmek için son evre akciğer hastalıklarının doğal seyirlerini çok iyi bilmek ve hastalığın hayati tehlike oluşturduğu evreyi takip etmek gerekir. Zamanından

**Tablo 1. Akciğer nakil endikasyonları.**

Obstrüktif
Amfizem
Alfa-1 antitripsin yoksunluğu
Obliteratif bronşiyolit
Süpüratif
Kistik fibröz
Bronşektazi
İnterstisyel
İdiyopatik pulmoner fibröz
Diğer fibrotik akciğer hastalıkları (COP, fibrotik NSIP, postinflammatuar akciğer fibrözis, Hyperakut vs.)
Sarkoidoz
Bağ dokusu hastalıklarına bağlı interstisyel hastalıklar
Lenfanjiomyomatöz/eozinofilik granuloma
Mesleki akciğer hastalıkları
Hipersensitivite pnömonisi
Vasküler
Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Konjenital kalp hastalıklarına bağlı pulmoner hipertansiyon
Retransplant
Hyperakut rejeksiyon/primer greft disfonksiyonu
Kronik akciğer greft disfonksiyonu (CLAD)

önce yapılan akciğer naklinin hastanın yaşam süresini kısaltma tehlikesi olduğu kadar, değerlendirilmede gözden kaçan nakil öncesi tıbbi problemlerin transplant sonucunu olumsuz etkileme riski de vardır. Nakil adaylarının, hayat tarzında transplantasyonun getirdiği majör değişikliğe uyum sağlayacak psikososyal kuvvet ve desteğe sahip olmaları yanında, operasyon ve sonrasında beklenen komplikasyonları ve immün baskılayıcı ilaçların toksisitelerini kaldıracak fiziksel durumda olmaları gerekir. Transplantasyondan yarar ve zarar görebilecekleri nakil öncesi ayırt edebilmek, akciğer naklinde başarının önemli faktörlerinden biridir. Bu bağlamda, adayların şu genel kriterleri taşımaları beklenir: Günlük yaşamlarında kronik semptom varlığı, transplantasyon yapılmazsa iki yıl içinde akciğer hastalığı nedeniyle ölüm riskinin > %50 üstünde olması, akciğer transplantasyonundan sonraki kısa dönemde sağ kalım olasılığının yüksek olması (90 gün sonra en az sağ kalım olasılığı > %80), greft fonksiyonlarının iyi olduğu varsayımıyla, genel tıbbi açıdan beş yıllık transplantasyon sonrası sağ kalım olasılığının > %80 üstünde olması beklenmektedir.

### **Hasta Nakil İçin Ne Zaman Yönlendirilmeli, Ne Zaman Listeye Alınmalı?**

Son dönem hastalığı olan hastaların erken teşhisi ve İleri evre tedavileri için sevk edilmesi, kronik solunum yetmezliğinin tedavisinde önemli bir adımdır. Transplantasyon olasılığı, henüz ivedi bir zorunluluk olmadan çok önce, hasta sağlığındaki ilerleyici düşüş sırasında adayla konuşulmalıdır. Pretransplantasyon süreci hastanın kapsamlı değerlendirilmesine, komorbiditelerin tanımlanması ve optimizasyonuna, nutrisyonel ve fonksiyonel durumun iyileştirilmesine ve yaşamı değiştiren transplantasyon olayı için hasta ve ailenin hazırlanmasına olanak tanınmalıdır<sup>(5)</sup>. Bu kapsamlı değerlendirme süreci doğal olarak zaman almaktadır. En iyisi, bu sürecin hasta kritik duruma gelip transplantasyon ihtiyacı acil hale gelmeden tamamlanmasıdır. İPF, usual interstisyel pnömoni (UIP) ve fibrotik NSIP dışındaki son evre hastalıklarda, genel olarak, potansiyel transplant adaylarının yönlendirilmesi, hipoksi nedeniyle oksijen destek tedavisine gereksinim duyan, günlük hayatta semptomatik kronik akciğer hastasının, listede uzun süre beklemeyi sağ salim tamamlayabileceği kadar erken ve listelemeye engel olabilecek debilite ve komorbid durumlar gelişmeden gerçekleşmelidir.

İPFde tanı konulduktan sonraki iki-üç yıllık medyan sağkalım süresi ve tahmini mümkün olmayan olduk-

ça değişken doğal klinik seyir (bazen klinik bozulma hızlı, bazen solunum fonksiyonlarında aralıklı akut bozulmalar olsa da göreceli çok daha yavaş ilerlemekte<sup>(6)</sup> ve ciddi ölüm riski nedeniyle, nakil için değerlendirilme akciğer fonksiyon testleri veya genel duruma bakılmaksızın, tanı konur konmaz yapılmalıdır<sup>(4)</sup>. Geçen 10 yılda İPF tedavisi için iki yeni ilaç (Pirfenidone ve Nintedanib) Türkiye, Avrupa Birliği, Amerika Birleşik Devletleri ve diğer bazı ülkelerde İPF tedavisi için onaylanmış olmakla birlikte, ilaçların primer etkisi FVC'de düşüş hızında azalma sağlamasıdır<sup>(7-9)</sup>. Bu çalışmalarda, primer sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif sonuçlar hastaların yarısından azında söz konusudur 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 biyomarker olmadığı da göz önüne alındığında İPF'li hastalar günümüzde tanı konur konmaz, pirfenidon veya nintedanib 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. Bu önerilere rağmen, UNOS verilerine göre, İPF için yıllık transplant sayısı 2005'ten bu yana ortalama 600'dür. Bu istatistikler göz önüne alındığında, gerçekleştirilen nakil sayısı, ABD'deki İPF hastaların %1'inden daha azını oluşturmaktadır, kalan hastalar kendi kaderlerine terk edilmektedir. Nakil sayılarına bakıldığında, Türkiye'deki durum daha da vahimdir.

Tanı konduğunda nakil için derhal yönlendirme, akciğer fonksiyonuna bakılmaksızın, histolojik veya radyolojik olarak desteklenen bütün UIP veya fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) vakaları için de geçerlidir<sup>(4)</sup>.

Nakil merkezine sevk, hastanın nakil için mutlaka listeleneceği anlamına gelmez. Değerlendirmenin ardından 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 olduğu hesaplandığında, listeleme yapılır. Her ne kadar

idealden olmasada, 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. Akciğer nakli için sevk ve listeleme için hastalığa özgü spesifik kriterler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Nakil öncesi dönemde potansiyel nakil adayı, listeleme için uygunluğu belirlemek için çok boyutlu multidisipliner bir ekipçe kapsamlı bir check-up ile değerlendirilir. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene, psikososyal değerlendirme, ilgili laboratuvar testler ve tanı yöntemleri, transplant sonrası hastanın sonuçlarını tehlikeye atabilecek önemli mali, psikolojik, sosyal durumları ve komorbid organ yetersizliklerini tanımlayabilir.

Genel popülasyonda olduğu gibi, ilerlemiş akciğer hastalığı olan hastalarda genellikle tedavi ile optimize edilmesi gereken komorbid tıbbi durumlar vardır. Özellikle, COPD ve IPF'li hastalarda son dönem pulmoner fibroz genellikle uykuda solunum bozukluğu ile ilişkilendirilir, gastroözofajial reflüden mikroaspirasyon, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı, venöz tromboembolik hastalık ve dekondisyon şikayetleri olabilir<sup>(10-15)</sup>. IPF'ye benzer şekilde, son dönem KOAH'lı hastalar, anksiyete ve depresyon gibi psikososyal koşullara sahip olabilir ve nakil sürecini karakterize eden belirsizlik ve kaygılarla durum daha da kötüleşir<sup>(16-18)</sup>. Altta yatan bu komorbiditelerin semptomları ve komplikasyonları, nakil öncesi aşamada uygun şekilde ele alınmalıdır. Hastayı fiziksel, tıbbi, duygusal ve psikososyal olarak mümkün olan en kapsamlı yaklaşım ile optimize etme ve ameliyata hazırlanma çabaları komplikasyon riskini azaltabilir ve sonuçları iyileştirebilir.

Adayların kontrol altına alınamayacak veya tedavi edilemeyecek derecede ciddi kalp, karaciğer, böbrek, kemik iliği vb. sorunlar olmaması beklenir. Önceki iki yıl içinde kanser, akut tıbbi instabilite, aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C enfeksiyonu, diğer bazı kronik dirençli enfeksiyonlar, önemli göğüs duvarı deformiteleri, sınıf II veya III obezite, aktif tütün ve madde bağımlılığı, güvenilir ve aktif bir sosyal destek yapısı gösterilememesi, kanıtlanmış tıbbi tedaviye kronik uyumsuzluk, şiddetli psikiyatrik hastalık, nakil sonrası medikal tedaviyle başa çıkma kapasite yetersizliği olanların nakli için uygun olmadığı düşünülmektedir. Akciğer nakli için kesin ve rölatif kontraendikasyonlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Özel Durumlar

**Fonksiyonel kapasite ve rehabilitasyon:** Nakil adayının son evre akciğer hastalığının etkisiyle oluşan fonksiyonel sınırlılığın tekerlekli sandalye veya yataklak olunacak kadar son evreye varmamış olmasına, belli düzeyde egzersiz ve rehabilitasyon potansiyelinin varlığına dikkat edilir. 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, bir pulmoner rehabilitasyon programına aktif olarak katılmalıdır. KOAH'lı hastalar pulmoner rehabilitasyon yapıldığında sağkalımda ilerleme görülür<sup>(19, 20, 24, 31, 36, 79)</sup>. Pulmoner rehabilitasyon çalışmaları IPF'te yürüme mesafesinde ve semptomlarda veya yaşam kalitesinde iyileşme ile klinik olarak anlamlı faydalar göstermiştir<sup>(21-23)</sup>. Altı dakika yürüme testinde (6DYT) katedilen mesafe ile yoğun bakım, hastane yatış süresi, ve sağkalım arasında ters orantı varlığını destekleyen veriler mevcuttur<sup>(24, 25)</sup>. Bu nedenle çoğu transplant programı, listelenmek için altı dakika yürüme testinde en az 182-243 m yürüyebilmeyi zorunlu koşturmaktadır. Başlangıçta bu hedeften uzak kişilerin, standart pulmoner rehabilitasyon ile sıklıkla bu şartı yerine getirmeleri olasıdır. Bu nedenle, adaylar dayanıklılık ve fiziksel aktivite kapasitelerini artırmak için nakilden önce pulmoner rehabilitasyona tabi tutulmalıdır.

**Nütrisyonel durum:** Kilolu olma, obezite ve kaşeksi artmış mortalite riski ile ilişkilidir ve değiştirilebilir risk faktörleri olarak görülmelidir. Obezite - Vücut kitle indeksi (VKİ) > 30 kg/m<sup>2</sup>, (özellikle gövdede yağ birikimi) ve kaşeksi (VKİ) < 18.5 kg/m<sup>2</sup>) transplant sonrası mortalite ve primer greft disfonksiyonu artırır<sup>(26, 27)</sup>. Obezitenin uzun süreli sağkalıma olumsuz etkisi ISHLT veritabanında da görülmektedir. Dokuzbine aşkın vakanın incelendiği daha güncel bir yayında tıp II obezitede (VKİ > 35) ilk bir yıldaki mortalitenin iki kat arttığı, tıp I obezitede ise (VKİ= 30-34.99), mortalitenin artmadığı, sağkalımın, normal kiloluyla aynı olduğu görülmüştür<sup>(28)</sup>. Dahası VKİ ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> olan hastalarda, bir ünite yazıflamanın, nakil sonrası sağkalım ve ventilatör günlerinde iyileşmeye yol açtığına dair veriler mevcuttur<sup>(29)</sup>. Mevcut kılavuzlar sınıf II (VKİ 35-39) obeziteyi mutlak ve sınıf I (VKİ 30-34) obeziteyi akciğer nakli için relatif kontraendikasyon olarak içermektedir<sup>(4)</sup>. Pek çok nakil programı, adayların mümkün olduğunca VKİ < 30 hedefine ulaşmasını tavsiye eder. Düşük albümin düzeyleri ve bağışıklık fonksiyon bozukluğu gibi yetersiz beslenme belirteçleri olan hastalarda sıklıkla ameliyat

sonrası daha kötü sonuçlar görülür (30 571). Adipoz dokuyu ve sarkopenin doğru şekilde değerlendirilebildiği sofistike yöntemler ile postoperatif sağkalım sonuçları daha büyük doğrulukla öngörebilse de, VKİ hesaplaması son derece kolay ve ucuz bir yöntemdir. Obezite değerlendirilmesinde en azından yakın gelecekte çok yaygın kullanılmaya devam edecektir.

Koroner arter hastalığı için tıbbi ve girişimsel tedaviler veya nakil öncesi veya nakil sırasında eşzamanlı by-pass uygulanabilir.

### Yaş

Alıcı seçimi için bir üst yaş sınırı belirlenmemekle birlikte 75 yaşın üzerindeki aday olma olasılığı düşüktür. Yalnız başına yaş bir hastayı akciğer nakli almaktan dışlamamalıdır. Ancak artan yaş ile birlikte gelişen komorbiditeler sıklıkla mutlak veya göreceli kontraendikasyon ile ilişkilidir. Son kılavuzda düşük fizyolojik rezerv ve/veya diğer göreceli kontraendikasyonlar ile birlikte 65 yaş üstü relatif kontraendikasyondur<sup>(4)</sup>. Altmışbeş yaşın üzerindeki hastalarda da, fonksiyonel yaş göz önüne alınarak nakil yapıldığında, kısa süreli mortalitede artış olmasa da, uzun süreli sağkalım etkilendiği görülmüştür<sup>(31,32)</sup>. Bir başka çalışmada, 2006-2012 yılları arasında yapılan nakillerde, 70'li yaşlar ve 60'lı yaşlardaki alıcıların sağkalımı sırasıyla şu şekildedir: Birinci yılda %79 ve %81, p= 0.12; üç yılda (%64'e karşı %49, p< 0.001) ve beş yılda (%28'e karşı %48, p< 0.001)<sup>(33)</sup>.

### Telomeraz Mutasyonu

İPF'nin nedeni bilinmemekle birlikte patogeneze telomer uzunluğunun önemli olduğu gösterilmiştir<sup>(34-36)</sup>. Telomer uzunluğu İPF'de nakilsiz sağkalım ile ilişkilidir<sup>(37)</sup>. Kısa telomere sahip İPF olguları hem nakil öncesi hem de nakil sonrası hafif-ciddi düzeyde hematolojik, renal ve karaciğer problemleri yaşayabilirler<sup>(38-41)</sup>. Telomeraz mutasyon taşıyıcılarında nakil sonrası sık görülen ciddi komplikasyonlar nedeniyle daha dikkatli bir yaklaşım gerektiği görülmektedir<sup>(40,41)</sup>. İPF olgularında telomeraz mutasyonu akılda olmalı ve şüpheli olgularda nakil değerlendirmesi sırasında genetik inceleme düşünülmelidir.

### COVID-19

İlk olarak Aralık 2019'un başlarında Çin'in Wuhan eyaletinde pnömoni vakaları kümesi olarak ortaya çıkan yeni bir RNA koronavirüsü (2019-nCov) patojenin yarattığı sendrom COVID-19 olarak tanımlandı (42 14179) ve kısa zamanda tüm dünyaya yayılarak 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak nitelendirdi. Hastaların çoğu (%80)

grip benzeri hafif semptomlarla geçirirken, nefes darlığı, orta ile şiddetli pnömoni gelişmesi ise yaklaşık %12-19'unda izlenmiş ve bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmiştir. Toplam olguların yalnızca %5-7 kritik hastalığı vardır<sup>(43-47)</sup>. Kritik hastaların %60 ila 95'inde ARDS klinik tablosu mevcuttur. Otopside %70 diffüz alveolar hasar, %30 alveolar hemoraji, ve değişen oranlarda üste binen bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir (yayınlanmamış kişisel deneyim). Başlangıçta aerosolizasyon endişeleri nedeniyle yüksek akımlı oksijen ve invaziv olmayan mekanik ventilasyonun nisbeten az kullanıldığından kritik derecede hastalarda mekanik ventilasyonun desteği %71 olsa da (Yang, Yu et al. , Arentz, Yim et al. 2020, Wang, Hu et al. 2020), pandeminin ilerleyen aylarında, invazif mekanik ventilasyon, yoğun bakım hastalarının yalnızca %40-50'inde kullanılması gerekmiştir (kişisel gözlem). Yoğun bakım ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyanlarda mortalite %50 oranındadır (Bhatraju, Ghassemieh et al. 2020, Wu and McGoogan 2020). Bugüne değin yapılan araştırmalarda tek etken spesifik ilaç tedavisi olan Remdesivirin mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerektiren hastalarda sonuçları etkisi olmasa da, diğer ciddi hastalık belirtileri olanlarda hastanede yatış süresini kısalttığı görülmekle birlikte, mortalite dahil diğer klinik son noktalarda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür<sup>(48)</sup>. Uzun süreli takip ile veriler henüz yayınlanmamış olmakla birlikte, yazarın kişisel gözlemlerinde sağ kalanların bir kısmında post inflammatuar pulmoner fibrozis veya organize pnömoni geliştiği ve oksijen ihtiyacı ile giden kronik dispne ve fonksiyonel kısıtlanma ile karakterize kronik solunum yetmezliği görülmektedir. Bu kişiler, akut enfeksiyon döneminin geçtiği ve mikrobiyolojik olarak herhangi bir viral enfeksiyon belirtisinin kalmadığı doğrulandıktan sonra, bölümde tartışılan diğer adaylar gibi akciğer nakli için değerlendirilebilmektedir.

### Mevcut Kronik Enfeksiyonlar

Hepatit B ve C eskiden kesin kontraendikasyon kabul edilirdi. Yüksek derecede etkili yeni antivirallerin kullanıma girmesi yeni fırsatlar yarattı. Önemli bir klinik, radyolojik veya biyokimyasal siroz bulgusu veya portal hipertansiyonu olmayan Hepatit B ve/veya C ile enfekte hastalarda akciğer nakli düşünülebilir<sup>(4)</sup>. Hepatit C enfeksiyonlu hastalar, direkt etkili antiviraller ile tedavi edilip, viral yanıt aldıktan sonra aday olabilir<sup>(49)</sup>. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile enfekte hastalar, AIDS'i tanımlayan hastalık olmaması, CD4 hücre sayısının 300'ün üs-

Tablo 2. Akciğer nakli için sevk ve listeleme için hastalığa özgü spesifik kriterler.\*

Akciğer Hastalığı	Yönlendirme zamanı	Listeleme zamanı
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)	<p>Maksimal tedaviye rağmen kötüleşme (ilaç, ek oksijen ve pulmoner rehabilitasyon dahil).</p> <p>Hasta endoskopik veya cerrahi akciğer hacmini azaltma cerrahisi (LVRS) için uygun değil.</p> <p>BODE indeksi 5-6.</p> <p><math>PaCO_2 &gt; 50</math> mmHg (veya <math>6.6kPa</math>) <math>\pm PaO_2 &lt; 60</math> mmHg (veya <math>8kPa</math>).</p> <p><math>FEV_1 &lt; \%25</math>.</p>	<p>BODE indeksi <math>\geq 7</math> veya aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>FEV_1 &lt; \%20</math> tahmin edildi.</li> <li>Bir önceki yıl boyunca üç şiddetli alevlenme.</li> <li>Akut hiperkapnik solunum yetmezliği olan en az bir şiddetli alevlenme.</li> <li>Orta ila şiddetli pulmoner hipertansiyon.</li> </ul>
İnterstisyel akciğer hastalığı (IAH)	<p>Histopatolojik veya radyografik değerlendirilmede:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Usual interstisyel pnömonit (UIP) veya</li> <li>Fibrozan nonspesifik interstisyel pnömonit (NSIP)</li> </ul> <p>Akciğer fonksiyon bozukluğu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>FVC &lt; \%80</math>.</li> <li><math>DLCO &lt; \%40</math></li> </ul> <p>Akciğer hastalığından kaynaklanan dispne veya fonksiyonel kısıtlılık.</p> <p>Oksijen desteği gereksinimi.</p> <p>İnflamatuvar IAH için medikal tedaviye rağmen dispne, oksijen ihtiyacında ve/veya akciğer fonksiyonlarında düzelme olmaması</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altı aylık takipte <math>FVC</math>'de <math>\geq \%10</math> düşüş .</li> <li>Altı aylık takipte <math>DLCO</math>'da <math>\geq \%15</math> düşüş</li> <li>Altı dakika yürüme testi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Desatürasyon <math>&lt; \%88</math> veya</li> <li>Yürüme mesafesi <math>&lt; 250</math> m, veya</li> <li>Altı aylık takipte yürüme mesafesindeki düşüş <math>&gt; 50</math> m</li> </ul> </li> <li>Pulmoner hipertansiyon: <ul style="list-style-type: none"> <li>Sağ kalp kateterizasyonunda veya</li> <li>Ekokardiyografide</li> </ul> </li> <li>Hastane yatışı: <ul style="list-style-type: none"> <li>Solunum yetmezliği ile veya</li> <li>Pnomotoraks ile veya</li> <li>Akut alevlenme ile</li> </ul> </li> </ul>

**Tablo 2. Akciğer nakli için sevk ve listeleme için hastalığa özgü spesifik kriterler (devamı).\***

Kistik fibrozis	<p>SFT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> &lt; %30 veya</li> <li>• İlerlemiş hastalığı olan bir hastada (özellikle kadınlarda) optimal tedaviye rağmen hızla FEV<sub>1</sub> düşüşü</li> </ul> <p>Altı dakikalık yürüme mesafesi &lt; 400 m.</p> <p>Pulmoner hipertansiyon (hipoksik alevlenme yok iken)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ekokardiyografide sistolik pulmoner arter basıncı 35 mmHg veya</li> <li>• Sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg</li> </ul> <p>Klinik düşüş + alevlenme sıklığının artması ve aşağıdakilerden en az biri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnvaziv olmayan ventilasyon gerektiren akut solunum yetmezliği atağı.</li> <li>• Artan antibiyotik direnci ve alevlenmelerden yetersiz klinik iyileşme.</li> <li>• Takviye olmasına rağmen beslenme durumunun kötüleşmesi.</li> <li>• Pnömotoraks.</li> <li>• Bronşiyal embolizasyona rağmen hayatı tehdit eden hemoptizi</li> </ul>	<p>Kronik solunum yetmezliği.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yalnız hipoksi ile (kısmi oksijen basıncı [PaO<sub>2</sub>] 8 kPa veya 60 mmHg).</li> <li>• Hiperkapni ile (kısmi karbondiyoksit basıncı) [PaCO<sub>2</sub>] 46.6 kPa veya 450 mm Hg).</li> </ul> <p>Uzun süreli non-invaziv ventilasyon tedavisi.</p> <p>Pulmoner hipertansiyon.</p> <p>Sık hastaneye yatış.</p> <p>Hızlı akciğer fonksiyon azalması.</p> <p>Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıf IV.</p>
Pulmoner vasküler hastalıklar	<p>Tedaviye rağmen NYHA sınıf III veya IV.</p> <p>Hızla ilerleyen hastalık</p> <p>Parenteral hedefli pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinin kullanımı</p> <p>Bilinen veya şüphelenilen pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD) veya pulmoner kapiller hemanjiyomatoz (PCH).</p>	<p>Prostanoidler dahil üç aylık kombinasyon tedavisine rağmen NYHA Fonksiyonel Sınıf III veya IV</p> <p>Kardiyak indeks &lt; 2 L/ dakika/m<sup>2</sup></p> <p>Sağ atriyum basıncı &gt; 15 mm Hg.</p> <p>Altı dakikalık yürüme testi &lt; 350 m</p> <p>Ciddi Perikardiyal efüzyon , hemoptizi veya progresif sağ kalp yetmezliği belirtileri (böbrek yetmezliği, artan bilirubin beyin natriüretik peptid, tekrarlayan asit)</p>

\* Referansın uyarıdır<sup>(4)</sup>.

tende olması ve viremi olmaması kaydıyla nakil için değerlendirilebilir. Hepatit B ve HIV ile enfekte adaylar, bu konularda deneyimli merkezlerde değerlendirilebilirler.

Sık görülen *Pseudomonas aeruginosa* ve stafilokok aerus enfeksiyonlarının dirençlilik paternlerinin nakil sonrası sağkalıma etkisi yoktur. Bronşektazi ve kistik fibroz hastalarında transplantasyondan önce balgamdan sıklıkla kültürlenen non-tüberküloz mikobakteriler (NTM), transplantasyondan sonra enfeksiyon riskini artırır. Transplantasyondan önce bu patojenleri tedavi ile yok edilmelidir. Ek olarak, bazı hastalarda tedavinin klinik semptomları iyileştirdiği ve akciğer fonksiyonunu stabilize ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, sürekli kültür dönüşüm oranları, *Mycobacterium abscessus* için %45 ve *mycobacterium avium intracellulare* için %60 olarak bildirildiği için hayal kırıklığı yaratmaktadır<sup>(50)</sup>. Yine de akciğer transplantasyonu, bir yıllık %79 gibi uygun sağkalım ile, *M. abscessus*'lu kistik fibrozlu hastalarda bile mümkündür<sup>(51)</sup>. Antimikobakteriyel tedavide kalıcı olarak pozitif kültür veya tedaviye tahammülsüzlü transplantasyona göreceli bir kontrendikasyondur<sup>(52)</sup>. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* ve *scedosporium*, ile kronik enfeksiyon, nakilden sonra kabul edilemez derecede yüksek mortalite nedeniyle çoğu merkezde kontraendikasyon kabul edilir<sup>(52-54)</sup>.

*Aspergillus* türleri, transplantasyonu bekleyen KF hastalarının balgam kültürlerinde yüzde 20-50 oranında izole edilir. Ek olarak, nakilden önce *Aspergillus* ile kolonize olanların nakilden sonra *Aspergillus* trakeobronşit ve anastomoz enfeksiyonu riski daha yüksektir. Bu nedenle nakilden önce veya sonra *Aspergillus* izole edildiğinde antifungal tedavi başlanır.

## Kanser

Malignite öyküsü olanlarda kanser nüksü riski, akciğer transplantasyonunun uygunluğunu ve zamanlamasını etkiler. Lokalize melanom dışı cilt kanseri genellikle nakil için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmez<sup>(4)</sup>. Çoğu prostat kanseri türünün sakin (indolent), invazif olmayan doğası nedeniyle, prognzun iyi öngörüldüğü, Gleason 6'ya kadar olan lokal prostat kanserli hastaları da merkezimizde son yıllarda aday olarak kabul etmeye başladık. Mevcut kılavuz, özellikle hematolojik malignite, sarkom, melanom, meme, mesane veya böbrek kanseri olmak üzere önceden malignitesi olan çoğu hasta için beş yıllık kansersiz bir aralığın ihtiyatlı olduğunu göstermektedir<sup>(55)</sup>. Daha az agresif malignitelerde iki yıllık kansersiz bir aralık yeterli olabilir. İleri bronkoalve-

oler karsinom (BAC), bir yıllık ortalama sağkalım ile son derece kötü bir prognoz gösterir. UNOS veritabanının analiz edildiği bir çalışmada ileri bronkoalveoler karsinom olgularında, "pure" ve metastatik olmayanlarda (yani in situ adenokarsinom) akciğer nakli sonrası sağkalım, diğer teşhisler için yapılan transplantasyondan farklı görülmemiştir. Invaze ve lenf nod metastazı olan vakalarda bile, sağkalımın kemoterapiden çok daha iyi olduğu bildirilmiştir<sup>(56)</sup>. Yine de bu grup için nakil tartışmalı olmaya devam etmektedir<sup>(4)</sup>. Transplantasyon alıcılarının eksize edilen (explant) akciğerlerinde keşfedilen önceden şüphelenmemiş T1N0M0 küçük hücreli olmayan kanserlerde nüks veya sağkalıma etkinin görülmediği olgular rapor edilmiştir<sup>(57)</sup>.

## AKciğer Küçültme Cerrahisi (LVRS) ve/veya Önceki Cerrahi Girişimler

KOAH hastaların bir kısmı için transplant yerine akciğer küçültme yöntemleri uygun olabilir. Hastalar akciğer hacmini azaltma cerrahisi (LVRS), endobronşiyal akciğer hacim azaltma, ve akciğer nakli için birden değerlendirilebilir. Önceden LVRS olan hastalarda nakil sonrası kısa ve uzun dönem sonuçlar olumsuz etkilenmez<sup>(58)</sup>. Önceki diğer göğüs cerrahisi ve plöridez, ve plörektomi, akciğeri eksplant etmenin teknik zorluğunu ve akciğer naklinin cerrahi riskini artırmakla birlikte, akciğer transplantasyonu için bir kontraendikasyon değildir.

2004-2013 yıllarını kapsayan UNOS veri tabanı analizinde, önceden koroner arter by-pass geçiren hastalarda akciğer naklinden sonra mortalitede iki kat artma büyük ölçüde iki taraflı nakilde görülmekte, iyi seçilmiş hastalarda tek sağ veya tek sol akciğer transplantasyonu ile mortalitede herhangi bir artış söz konusu değildir<sup>(59)</sup>.

## İnvaziv Mekanik Ventilasyon ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

Son zamanlara dek mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) akciğer transplantasyonuna göreceli kontrendikasyonlar olarak kabul edilirdi. Ancak son yıllarda seçilen vakalarda giderek artan sıklıkla nakil için köprü olarak kullanılmaktadır<sup>(60)</sup>. Nakilden önce invaziv mekanik ventilasyon (İMV) gerektiren instabil hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha kötüdür. Nakil zamanına kadar İMV ile köprülenmiş hastalarda, bir ay ve bir yıl hayatta kalma oranının sırasıyla %83-91 ve %62-68 arasında değiştiği görülmüştür<sup>(61,62)</sup>. 2000 ile 2013 yılları arasında ECMO ile akciğer nakline köprü kurulan 198 hastada, alıcı yaşının sağkalımı önemli ölçüde



**Tablo 3. Akciğer nakli için kesin ve rölatif kontraendikasyonlar.\*****Kesin kontraendikasyonlar:**

- Aktif malignite (melanoma dışındaki sınırlı cilt kanseri hariç)
- Yakın zamanda (son iki-beş yıl) malignite hikayesi.
  - İki yıl hastalısız dönem ve düşük rekürrens riski
  - Hematolojik malignite, sarkoma, melanoma, meme, mesane veya böbrek kanseri için beş yıl hastalısız dönem
- 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 revaskularizasyon yapılamayan koroner arter hastalığı ile birlikte)
- Akut medikal instabilite (sepsis, myokard infarktüsü, karaciğer yetmezliği gibi)
- Düzeltilemeyen kanama diyatezi
- Kronik enfeksiyon (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 kg/m<sup>2</sup>)
- 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
- Madde bağımlılığı (alkol, tütün, esrar, veya diğer yasadışı maddeler vb.).

**Rölatif kontraendikasyonlar:**

- Yaş > 65 yıl ve düşük fizyolojik rezerv veya multipl diğer rölatif kontraendikasyonlar
- Tip I obezite (VKİ ≥ 30.0 fakat < 35 kg/m<sup>2</sup>), özellikle santral obezite.
- Progresif veya şiddetli malnütrisyon.
- Ciddi veya semptomatik osteoporoz.
- Özgeçmişte ciddi toraks cerrahisi (akciğer rezeksiyonu ile birlikte).
- Aktif mekanik ventilasyon veya ekstrakorporyal yaşam desteği (ECLS).
- Yüksek rezistan veya virülen patojen ile kolonizasyonu veya enfeksiyon
- HIV enfeksiyonu (seçilmiş merkezlerde yapılabilir).
- *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* ve multi ilaç rezistan *Mikobakteriyum abscessus* enfeksiyonları

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<sup>(63)</sup>. 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<sup>(64)</sup>. Son yıllardaki küçük, tek merkezli çalışmalar ve UNOS veri tabanı analizi, spontan solunum yapan hastalarda ECMO kullanımıyla olan köprüleme hiç desteksiz hastalarla aynı bir yıllık sağ kalımla birlikte gittikçe artan başarıyı göstermektedir<sup>(65,66)</sup>.

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.

**Sonuç**

Akciğer nakli, optimal tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen kısa zamanda ölüm riski taşıyan, fonksiyonel olarak sınırlı, fakat komorbiditesi major cerrahi girişimi ve immünoşüpresyon komplikasyonlarını to-

lere edebilecek hastaları için uygun bir seçenektir. Yeterli sayıda donör bulunmaması, nakilden en çok fayda görecektir hastaların dikkatle seçilmesini zorunlu kılmaktadır. Olası komplikasyonların çokluğuna rağmen, nakil sonrası yaşam kalitesinde ve sağkalımda belirgin düzelmeye beklenir.

#### KAYNAKLAR

1. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation: Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *The New England journal of medicine* 1982; 306: 557-64.
2. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2019; 38: 1042-55.
3. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı.
4. 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.
5. Adegunsoye A, Streck ME, Garrity E, Guzy R, Bag R: *Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient*. Chest 2016.
6. Ley B, Collard HR, King TE, Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 183: 431-40.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
8. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 2014; 370: 2083-92.
9. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine* 2014;370:2071-82.
10. Rogers FB, Shackford SR, Miller JA, Wu D, Rogers A, Gambler A: Improved recovery of prophylactic inferior vena cava filters in trauma patients: The results of a dedicated filter registry and critical pathway for filter removal. *The journal of trauma and acute care surgery* 2012; 72: 381-4.
11. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *The European respiratory journal* 2013; 42: 1322-31.
12. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD: Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *The European respiratory journal* 2007; 30: 715-21.
13. Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: A population-based study. *Chest* 2015; 147: 150-6.
14. Nathan J, Fuld J: Skeletal muscle dysfunction: A ubiquitous outcome in chronic disease? *Thorax* 2010; 65: 97-8.
15. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *The European respiratory journal* 2012; 39: 125-32.
16. Nakayama M, Bando M, Araki K, et al. Physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2015;20:640-6.
17. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP: Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2013; 10: 127-33.
18. Holland AE, Fiore JF, Jr., Bell EC, et al. Dyspnoea and comorbidity contribute to anxiety and depression in interstitial lung disease. *Respirology* 2014;19:1215-21.
19. Jackson RM, Gomez-Marin OW, Ramos CF, et al. Exercise limitation in IPF patients: A randomized trial of pulmonary rehabilitation. *Lung* 2014; 192: 367-76.
20. Li M, Mathur S, Chowdhury NA, Helm D, Singer LG: Pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2013; 32: 626-32.
21. Dowman L, Hill CJ, Holland AE: Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:CD006322.
22. 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.
23. Keyser RE, Woolstenhulme JG, Chin LMK, et al. Cardiorespiratory Function Before and After Aerobic Exercise Training in Patients With Interstitial Lung Disease. *Journal of Cardio-pulmonary Rehabilitation and Prevention* 2015;35:47-55.
24. L'Abbe J, Loadman Joyce M, Lau S, Bentley M, Lien D: Predictive value of the 6-minute walk test in lung transplant outcomes. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2004; 23: 92-3.
25. Pestana Caires N, Campos Silva S, Caldeira V, et al. Preoperative Six-Minute-Walk Test in Lung Transplantation: survival predictor. *European Respiratory Journal* 2017;50:PA1549.
26. Lederer DJ, Kawut SM, Wickersham N, et al. Obesity and primary graft dysfunction after lung transplantation: The Lung Transplant Outcomes Group Obesity Study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011; 184: 1055-61.
27. Lederer DJ, Wilt JS, D'Ovidio F, et al. Obesity and Underweight Are Associated with an Increased Risk of Death after Lung Transplantation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:887-95.
28. Singer JP, Peterson ER, Snyder ME, et al. Body composition and mortality after adult lung transplantation in the United States. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2014; 190: 1012-21.
29. Chandrashekar S, Keller CA, Kremers WK, Peters SG, Hathcock MA, Kennedy CC: Weight loss prior to lung trans-

- plantation is associated with improved survival. *The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015; 34: 651-7.
30. Downing J, Balady GJ: *The role of exercise training in heart failure. Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:561-9.
  31. Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung. *American journal of transplantation and the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2017;17 Suppl 1:357-424.
  32. 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* 2016; 35: 1170-84.
  33. Hayanga AJ, Aboagye JK, Hayanga HE, et al. *Contemporary analysis of early outcomes after lung transplantation in the elderly using a national registry. The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2015;34:182-8.
  34. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al. *Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13051-6.
  35. Armanios M: *Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. Mutation research* 2012;730:52-8.
  36. Diaz de Leon A, Cronkhite 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 Respiratory medicine* 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: *Telomeropathies: an emerging spectrum of disorders with important implications for patients with interstitial lung disease. Minerva Med* 2016;107:9-14.
  40. Silhan LL, Shah PD, Chambers DC, et al. *Lung transplantation in telomerase mutation carriers with pulmonary fibrosis. European Respiratory Journal* 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. Huang C, Wang Y, Li X, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet* 2020;395:497-506.
  43. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. *Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine.*
  44. *MMWR: Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 343-6.
  45. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. *Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. Jama* 2020.
  46. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine* 2020.
  47. Wu Z, McGoogan JM: *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama* 2020.
  48. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. New England Journal of Medicine* 2020.
  49. Belga S, Doucette KE: *Hepatitis C in non-hepatic solid organ transplant candidates and recipients: A new horizon. World J Gastroenterol* 2016;22:1650-63.
  50. Ruffles T, Wainwright C: *Nontuberculous Mycobacterium. In: Davis SD, Rosenfeld M, Chmiel J, editors. Cystic Fibrosis: A Multi-Organ System Approach. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 127-60.*
  51. Lobo LJ, Chang LC, Esther Jr CR, Gilligan PH, Tulu Z, Noone PG: *Lung transplant outcomes in cystic fibrosis patients with pre-operative Mycobacterium abscessus respiratory infections. Clinical transplantation* 2013;27:523-9.
  52. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, et al. *Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. Journal of cystic fibrosis: Official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2019; 18:321-33.
  53. Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, et al. *Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cepacia complex. American journal of transplantation: Official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2008;8:1025-30.
  54. De Soyza A, Meachery G, Hester KL, et al. *Lung transplantation for patients with cystic fibrosis and Burkholderia cepacia complex infection: A single-center experience. The Journal of heart and lung transplantation: The official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2010;29:1395-404.
  55. Sigurdardottir V, Bjortuft O, Eiskjaer H, et al. *Long-term follow-up of lung and heart transplant recipients with pre-transplant malignancies. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2012;31:1276-80.
  56. Ahmad U, Wang Z, Bryant AS, et al. *Outcomes for lung transplantation for lung cancer in the United Network for Organ Sharing Registry. The Annals of thoracic surgery* 2012;94:935-40; discussion 40-1.
  57. Svendsen CA, Bengtson RB, Park SJ, Shumway SJ: *Stage I adenocarcinoma presenting in the pneumonectomy specimen at the time of single lung transplantation. Transplantation* 1998; 66: 1108-9.

58. Inci I, Iskender I, Ehram J, et al. Previous lung volume reduction surgery does not negatively affect survival after lung transplantation. *European journal of cardio-thoracic surgery: Official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2018;53:596-602.
59. McKellar SH, Bowen ME, Baird BC, Raman S, Cahill BC, Selzman CH: Lung transplantation following coronary artery bypass surgery-improved outcomes following single-lung transplant. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2016;35:1289-94.
60. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation* 2018;18:363-433.
61. George TJ, Arnaoutakis GJ, Beaty CA, et al. Acute kidney injury increases mortality after lung transplantation. *The Annals of thoracic surgery* 2012;94:185-92.
62. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2010; 139: 765-73 e1.
63. 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. *J Heart Lung Transpl* 2015;34:832-8.
64. Don Hayes J, Tobias JD, Tumin D: Center Volume and Extracorporeal Membrane Oxygenation Support at Lung Transplantation in the Lung Allocation Score Era. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2016;194:317-26.
65. Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Spontaneously Breathing Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Provides the Optimal Bridge to Lung Transplantation. *Transplantation* 2016;100.
66. Hayanga AJ, Du AL, Joubert K, et al. Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridging Strategy to Lung Transplantation: Significant Gains in Survival. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2018;18:125-35.