

Akciğer Verici Seçimi, Yönetimi ve Verici Havuzunu Genişletme Stratejileri

Lung Donor Selection, Management and Strategies to Expand Donor Pool

Dr. Necati ÇITAK, Dr. İlhan İNCİ

Zürih Üniversitesi Üniversite Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Zürich, İsviçre

ÖZET

Akciğer nakli, son evre akciğer hastalıkları için tedavi edici bir yöntem haline gelmiştir. Son 15 yılda, verici kriterlerinin akciğer nakli, sağkalım ve greft fonksiyonu üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda rapor yayınlandı. Ancak akciğer nakli için kabul edilebilir fizyolojik parametreleri tanımlayan standart kriterler 1980'lerden bu yana sabit kalmıştır. Bu kriterler arasında donör yaşının 55'den küçük olması, arteriyel kısmi oksijen basıncı (PaO_2)/ FiO_2 oranı 350'den büyük olması, sigara içme hikayesi olmaması, temiz akciğer grafisi, temiz bronkoskopi ve kısa iskemi süresi sayılabilir. Bununla birlikte, tarihsel kriterlerin kısa veya uzun vadeli sonuçlar üzerinde çok az etkisi olduğu bilinmektedir. Bekleme listesindeki hasta sayısında ilerleyici bir artış olmasıyla birlikte mevcut nakil sayısını sürekli olarak aşmaktadır. Genişletilmiş kriterler (marjinal) donör akciğerlerin kullanımı, kardiyak ölümden sonra organın alınması ve verici akciğerlerinin yeniden değerlendirilmesi için *ex vivo* akciğer perfüzyonu (EVLP) gibi verici kısıtlılığının üstesinden gelmek için yeni stratejiler uygulanmıştır. Kritik organ yetersizliğinin üstesinden gelmek ve bekleme listesindeki mortalite oranını azaltmak için, birçok nakil merkezi standart (ideal) verici kriterlerini gevşetmiş ve genişletilmiş kriterler kullanmaktadır. Bu derlemede akciğer verici seçimi ve yönetimi için klinik deneyim özetlenecektir. Ayrıca, bu derlemede, verici havuzunu genişletmek için stratejileri tanımlamak istiyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akciğer nakli; verici kriteri; verici havuzunu genişletme; derleme.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. İlhan İNCİ
Zürih Üniversitesi Üniversite Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Zürich, İsviçre
e-posta: ilhan.inci@usz.ch
DOI: 10.5152/gghs.2020.003

SUMMARY

Lung transplantation has become a mainstay of therapy for end-stage lung diseases. Over the last 15 years, numerous reports have been published examining the effects of individual acceptance criteria on lung transplant survival and graft function. The criteria that define acceptable physiologic and social parameters for lung donation have remained constant since their empiric determination in the 1980s. These criteria include a donor age below 55, an arterial partial pressure of oxygen (PaO₂)/FiO₂ ratio greater than 350, no smoking history, a clear chest X-ray, clean bronchoscopy, and a minimal ischemic time. However, it is well known that there is little impact of the historical criteria on either short or long-term outcomes. There has been a progressive increase in the number of patients on the waiting list, which continually exceeds the number of available organs. Novel strategies have been implemented to overcome this shortage, such as usage of extended criteria (marginal) donor lungs, donation after cardiac death donors, and ex vivo lung perfusion for re-evaluation of questionable donor lungs. To overcome the critical organ shortage and to decrease the mortality rate on their waiting list, many transplant programs have relaxed their original ideal donor criteria, now also using extended criteria donors. This review paper will summarize clinical experience for lung donor selection and management. Also in the present review, we want to define the strategies to expand donor pool.

Keywords: Lung transplantation; donor criteria; expand donor pool; review.

Akciğer nakli günümüzde kanser olmayan son evre çeşitli akciğer hastalıklarında tedavi edici bir yöntem olmuştur⁽¹⁻⁶⁾. Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Topluluğu "International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)" verilerine göre 2019 yılına kadar dünyada 55 binin üzerinde akciğer nakli yapılmıştır⁽⁵⁾. Cerrahi teknikler, postoperatif bakım ve immünsüpresyon tedavisindeki gelişmeler, akciğer naklinden sonra kısa ve uzun süreli sağkalımda iyileşme sağlamıştır.

Şu anda, organların çoğunluğu beyin ölümü onaylanmış ve akrabaları organ bağışını kabul eden hastalardan gelmektedir. Çoğu organ vericisi kafa travması sonucu beyin ölümü gerçekleşen hastalardır⁽⁶⁾. Diğer nedenler serebrovasküler olaylar, spontan intraserebral kanama ve tromboz, anoksik, metabolik ya da toksik beyin hasarıdır. Beyin ölümü gerçekleşmiş bağışçılardan gelen akciğerler, diğer organlarla karşılaştırıldığında travmatik durumlara karşı daha narin ve daha duyarlıdır. Akciğerler, doğrudan travma, resüsitasyon manevraları, nörojenik ödem, kan veya mide içeriğinin aspirasyonu veya vantilatör ile ilişkili travma ve pnömoniden kaynaklanan durumlar nedeniyle beyin ölümünden önce ve sonra kısa süre içinde yaralanabilirler ve bu durumda akciğerler nakil için uygunluklarını kaybedebilirler⁽⁷⁻⁹⁾. Ne yazık ki, vericilerin sadece %10-30'u pulmoner kontüzyon, enfeksiyon, aspirasyon ve ödem nedeniyle nakil için uygun akciğerlere sahiptir⁽⁸⁾. Bu oran diğer solid organlarla

karşılaştırıldığında çok düşüktür (böbrek için %90.2; karaciğer için %73.3)⁽¹⁰⁾.

Bu derlemede öncelikle akciğer verici seçim kriterlerine, sonrasında verici yönetimine odaklanılacak ve en son bölümde akciğer verici havuzunu genişletme stratejilerine değinilecektir. Ancak bu üç ana başlığın aslında iç içe geçmiş olan başlıklar olduğu unutulmamalıdır. Örneğin; verici kriterlerinde yapılan değişiklikler verici havuzunu genişletmemize sebep olur. Benzer şekilde verici yönetiminde yapılacak küçük müdahaleler ile de verici havuzundaki organ sayısı arttırılabilir.

VERİCİ SEÇİMİ

Neden Uygun Verici Seçimi Önemlidir?

Akciğer nakli için hastane içi ölüm oranı diğer solid organlardan daha yüksektir⁽¹¹⁾. Bunun en önemli sebepleri primer greft disfonksiyonu (PGD) ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. PGD, alıcılarının yaklaşık %10 ila 50'sinde çeşitli derecelerde görülür ve nakil sonrası ilk 30 gün içinde erken ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumludur⁽¹²⁻¹⁴⁾. PGD gelişen hastalarda 30 günlük mortalite oranı %40-50 iken, PGD gelişmeyen hastalarda bu oran %5-10'dur⁽¹⁵⁾. Verici akciğerinin beyin ölümü öncesi ve sonrası durumunun, organın korunma şeklinin, nakil sürecinin ve alıcının reperfüzyonunun PGD ve iskemi-reperfüzyon yaralanması gelişiminde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir⁽¹²⁾.

Verici faktörlerin etkisi, reperfüzyondan sonraki ilk 24 saat içinde baskın olurken, önceden var olan alıcı risk faktörleri bundan sonra daha önemli hale gelir⁽¹⁶⁾. Şimdiye kadar ki kanıtlar, PGD'nin, verici akciğerinde beyin ölümünden alıcıdaki reperfüzyona kadar meydana gelen bir dizi yaralanma sonucu ortaya çıktığını göstermektedir⁽¹⁷⁾. Bu yüzden klinisyen, verici ile ilişkili faktörlerin etkisini en aza indirmek ile mükelleftir. Bu faktörler vericinin akciğer özellikleri (yaş, sigara içme geçmişi, ırk, cinsiyet ve altta yatan akciğer hastalığı gibi), beyin ölümünden önceki (travmatik kontüzyon, hemodinamik instabilite, kan transfüzyonu) veya beyin ölümünden sonraki durumlar (nörojenik ödem, mekanik ventilasyon, bronkoaspirasyon, atelektazi, pnömoni) şeklinde ayrılabilir. Bu ayırım önemlidir, çünkü iyi verici yönetimi kazanılmış sorunları potansiyel olarak etkileyebilir. Akciğer nakli sonrasında iyi erken sonuçlar elde etmek için iyi verici seçimi ve vericinin iyi yönetimiyle PGD riskini en aza indirmek son derece önemlidir. Burada, verici kriterlerini bireysel faktörlere göre ayıracak ve farklılıkları sonuçları ile birlikte inceleyeceğiz.

Akciğer Verici Kriterleri

Son 20 yıl içindeki akciğer naklindeki başarıya rağmen, uygun akciğer vericilerinin sayısı önemli bir sınırlama olmaya devam etmektedir. Bugün halen birçok akciğer vericisi 1980'lerde geliştirilen ampirik kriterlere dayanarak değerlendirilmektedir (Tablo 1)⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

İdeal vericiyi seçmek için oluşturulan, "ideal standart kriterler" denilen ve Tablo 1'de listelenen kriterler (verici hikayesi, yaş, sigara içme öyküsü, arter kan gazları, akciğer grafisi ve bronkoscopi bulguları) sıklıkla keyfi olarak seçilen ve prospektif, kontrollü çalışmalarda ve hatta büyük, kontrolsüz çalışmalarda bile doğrulanmayan kriterlerdir⁽¹⁴⁾. Mevcut olan veriler incelendiğinde çoğunun, akciğer nakli uygulanmasının ilk günlerinden itibaren küçük, merkeze özgü raporlara dayandığı görülebilir^(14,21-23). Tıbbi kanıtlardan ziyade geniş klinik izlenimlere dayanılarak sunulduğundan Tablo 1'deki kriterleri desteklemek için kanıtlar eksiktir.

Akciğer naklinin ilk başarılı uygulanımından sonra kullanılan verici seçim kriterleri oldukça muhafazakar ve katıdır. Çoğu merkez de bu kriterlerin çok katı olduğu konusunda hemfikirdir⁽²⁴⁾. Birçok merkez, benzer nakil sonuçları ile donör havuzunu etkin bir şekilde artırmak için genişletilmiş (extended) verici kriterlerinin kullanılmasını savunmaktadır⁽²⁴⁻²⁷⁾. ISHLT verici kriterlerinde yer alan farklılıkları göz önüne alarak mevcut önerileri des-

Tablo 1. Standart (ideal) akciğer verici kriterleri (14. referanstan uyarlanmıştır).

Yaş < 55
Temiz akciğer grafisi
Normal gaz değişimi (FiO ₂ 1.0 ve PEEP 5 cmH ₂ O iken, PaO ₂ > 300 mmHg olması)
Toraks travması olmaması
Aspirasyon veya sepsis konusunda kanıt olmaması
Bronkoscopide pürülan sekresyon olmaması
Balgamda gram boyamanın negatif olması
Aktif pulmoner enfeksiyon veya primer akciğer hastalığı öyküsü olmaması
Mekanik ventilasyon süresinin beş-yedi günden az olması
Yirmi paket yıldan az sigara öyküsü
ABO uyumluluğu (compatibility)
Kardiopulmoner cerrahi uygulanmamış olması
Alıcı ile uyumlu boyuta sahip olmak
Deri kanseri ve insitu neoplaziler hariç kanser olmaması
Serolojik testlerin negatif olması

tekleyen kanıtları veya eksikliğini belirlemek için 2003'te Akciğer Nakli Verici Kriterleri raporunu yayımlamıştır⁽²⁸⁾. Hem bu raporda yer alan hem de literatürden incelenen ve önemli olduğu belirlenen kriterlerden yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, bronkoscopik ve radyografik bulgular, organ büyüklüğü, greft iskemi zamanı, kan grubu (ABO) uyumluluğu, arteriyel kan gazı sonucu (oksijenizasyon), vericinin mekanik ventilatör süresi ve vericinin ölüm nedeni bu derlemede incelenecektir.

Ancak unutulmaması gereken ilk şey nakil için bir verici akciğerinin kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin nihai kararın her bir olgu da verici ve alıcı faktörlerinin temelinde yapılması gerektiridir. Örneğin; bekleme listesindeyken solunum yetmezliğinin artması sonrasında yoğun bakıma yatırılmak zorunda kalan 15 yaşındaki bir kistik fibrozis hastası için verici kriterlerinin bir veya birkaçında esneklik yapılması bu genç hastanın kaybedilmesinin önüne geçebilir. Diğer taraftan 20 yaşında intrakranial hadise nedeniyle beyin ölümü gerçekleşmiş ve hayatında hiç sigara içmemiş bir vericinin sadece kan gazında oksijenizasyonun bozuk saptanması bu verici akciğerinin reddilme nedeni olmamalıdır. Muhtemelen vericideki kan gazı düşüklüğü vericiye ait bir nedenden değil vericinin yoğun bakım sürecinde iyi yönetilemedi-

ğinden düşük çıkmıştır. Bu derlemenin akciğer vericisinin yönetimi bölümünde incelenecek olan birkaç küçük müdahale ile verici akciğeri nakledilebilecek düzeye getirilebilir.

Yaş

Son 35 yılda, nakil için kabul edilen bağışçıların yaş ortalaması giderek artmıştır. Sekizbinsekizyüzaltmış erişkin akciğer naklinin incelendiği bir çalışmada bir yıllık greft yetmezliği oranını akciğer vericisinin yaşı etkilememiştir⁽²⁹⁾. Ancak yazarlar 56-64 yaş arasındaki vericilerden gelen akciğerlerin yüksek LAS'a (lung allocation score-akciğer paylaşım skoru) sahip olan hastalara veya mekanik ventilatöre bağlı olanlara nakledilmesi durumunda greft yetmezliği oranlarının arttığını saptamışlardır (sırasıyla, $p=0.04$ ve $p=0.02$). Aynı çalışmada verici yaşının 65 yaş üzerinde olması durumunda bir yıllık greft yetmezliğinin ortalama 2.15 kat (hazard ratio) arttığı bulunmuştur. Yazarlar çalışmanın sonucunda 18 ila 65 yaş arasındaki verici yaşının PGD gelişim riski ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Birleşik Organ Paylaşım Ağı (UNOS) veritabanı kullanılarak yapılan retrospektif başka bir çalışmaya göre de 65 yaş üstündeki vericilerden gelen akciğerleri alan alıcılarda bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) gelişme riski artmazken bir yıllık ve üç yıllık ölüm oranlarında artma saptanmıştır⁽³⁰⁾. Yaş gruplarının 50 yaşın üzerindeki vericilerde tabakalanarak (50-54 yaş, 55-59 yaş, ve 60-64 yaş) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada bir yıllık mortalite oranları farklılık göstermemiştir⁽³¹⁾. Mevcut veriler ışığında 18-64 yaş aralığındaki bağışçılar için akciğer naklinde tutarlı sonuçlar alındığı söylenebilir. Ayrıca, genç yaştaki sigara içenlere kıyasla hiç sigara içmeyen yaşlı vericilerde akciğerlerin makroskopik olarak daha iyi olabileceğinden akciğerleri yalnız yaşlılık kriteriyle reddetmenin doğru olmayacağı da akıldan tutulmalıdır.

Cinsiyet

Alıcı ve vericiyi sadece cinsiyet faktörü üzerinden karşılaştırmak çok zordur. Yapılan çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Fessart ve ark.'nın⁽³²⁾ çalışmasında cinsiyet kombinasyonları açısından sağkalımda fark saptanmazken bir başka tek merkezli retrospektif çalışmada erkek alıcılara erkek vericiden alınan akciğerler nakledildiğinde özellikle sağkalımda önemli bir azalma izlenmiştir⁽³³⁾. ISHLT veri tabanı kullanılarak yapılan bir çalışmada kadın bağışçılardan alınan akciğerlerin erkek alıcılara nakledildiğinde sağkalımın azaldığı saptanırken kadın alıcıya nakledildiğinde kısa ve uzun vadeli sağkalımın iyi

olduğu saptanmıştır⁽³⁴⁾. Ancak cinsiyetler arasında olan boyut uyumsuzlukları doğru kaniye varmamızı engellemektedir. Ayrıca, verici ve alıcı arasındaki kesin cinsiyet etkileşimleri, nakil seçimimizi doğru bir şekilde şekillendirmek için henüz tanımlanmamıştır. İlerleyen yıllarda hormonal çalışmaların artması ile birlikte belirgin sonuçlar elde edilebilir.

Sigara Öyküsü

İngiltere'de 2012 yılında 1295 akciğer nakli üzerinden yapılan bir çalışmada vericilerdeki sigara öyküsü, sigara içmeyen verici akciğerlere kıyasla, azalmış alıcı sağkalımı ile ilişkili bulunmuştur (Hazard ratio 1.36)⁽³⁵⁾. Aynı çalışmada yazarlar bekleme listesindeki hastaların sağkalımı ile akciğerini sigara içicisi olan bir vericiden alan alıcıların sağkalımını karşılaştırdıklarında bekleme listesindeki hastaların sağkalımının daha az olduğunu saptamışlardır. Bu sonuç nedeniyle yazarlar sigara içen vericilerden akciğerlerin alınmasına devam edilmesi gerektiğini ve bu durumun akciğer nakli bekleyen hasta ile konuşulması gerektiğini belirtmişlerdir. UNOS veritabanından yapılan ve 766 ağır sigara içicisini (> 20 paket yıl) içeren retrospektif bir çalışmada ise BOS gelişiminin artmadığı ve de sağkalımda değişiklik olmadığı saptanmıştır⁽³⁶⁾.

Sigara içme öyküsü olan vericilerden akciğer alan alıcıların daha uzun süre mekanik ventilatöre bağlı kalması ve daha uzun süre yoğun bakım ünitesinde kalması beklenmektedir. Bu durum retrospektif bir çalışma da kanıtlanmıştır⁽³⁷⁾. Ancak aynı çalışmada üç yıllık sağkalım açısından sigara içme öyküsü olan ile olmayan vericilerden yapılan akciğer nakillerinde fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, bir vericinin maruz kaldığı sigara dumanı miktarı ile akciğerlerinin nakil için güvenli olup olmadığını doğrudan karşılaştırabilecek hiçbir çalışma yoktur. Bu nedenle, vericinin sigara içme öyküsü nakil için akciğerlerinin kullanımını engellememelidir. Apikal bül ve blepler veya postenfeksiyöz skar lezyonlarıyla birlikte olan amfizematöz değişiklikler sigara içicisi olan vericilerde sıklıkla görülür, ancak bunlar implantasyon sırasında veya arka masada (backtable) organ hazırlanırken kolayca rezeke edilebilir.

Bronkoskopik Bulgular ve Kültürler

Nakil sonrası pnömoni ve sepsis, nakil cerrahları için ciddi endişe yarattığından önceki kılavuzlarda, immünosupresif alıcılara vericideki enfeksiyonun taşınmasını önlemek için, bronkoskopi ve bronkoskopik kültür alınması çok önemli bir yere sahipti. Ancak bu konuda yapılan çalışmalar, vericinin pozitif gram boyamaya sahip olmasının nakil sonrası alıcı

da pnömoni, oksijenasyon veya mekanik ventilasyon süresini etkilemediğini göstermiştir^(38,39). İkiyüz akciğer naklini inceleyen bir çalışmada uygun antibiyotik profilaksisine rağmen verici enfeksiyon insidansı %52 olarak bildirilmiş, ancak bu enfeksiyonun alıcıya bulaşma riski ise %8.1 oranında saptanmıştır⁽⁴⁰⁾. Mattner ve ark. verici hava yolu ve bronşiyal doku kültürlerini prospektif şekilde analiz etmişler ve yeterli preoperatif antibiyotik profilaksisi ve aseptik organ alınması koşuluyla, verici kaynaklı kontaminasyona bağlı olan nakil sonrası enfeksiyonların çok nadir olduğunu (%1.3) saptamışlardır⁽⁴¹⁾. Bu nedenle, mikrobiyal kolonizasyonun veya subklinik enfeksiyonun verici akciğerini değerlendirmedeki etkisi açık değildir. Ameliyat sonrası sıklıkla mikrobiyal hava yolu örneklemesi ve tanımlanan organizmalara karşı yeterli antibiyotik tedavisi ile başarılı nakil günümüzde mümkündür.

Radyografik Bulgular

Seri standart yatak başı akciğer grafileri genellikle potansiyel bir akciğer vericisinin değerlendirmesinin bir parçasıdır. Ancak yorumlamalarda var olan yüksek değişkenlik oranı ve de verici akciğer grafisi bulgularının alıcı enfeksiyonuyla ilişkili olduğunu gösteren hiçbir çalışma bulunmaması nedeniyle verici seçim kriterlerindeki rolü azalmıştır⁽⁴²⁾. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada olası verici grafilerinin üçte birden fazlası infiltratlara sahipti, takipte bunların yarısından fazlası iyileşmiş veya gerilemişti⁽⁴³⁾. Bu çalışmada yapılan çok değişkenli analiz ile orta ve şiddetli akciğer infiltrasyonlarının (Odds Ratio 7.68, $p = 0.01$; Odds Ratio 10.8, $p = 0.004$) ve iki taraflı infiltrasyonların (Odds Ratio 4.79, $p = 0.02$) nakil için bağımsız reddetme belirleyicileri olduğu belirlenmişti. Ancak infiltrasyonlara sahip akciğerlerin nakledildiği tüm hastalar bir yıllık takipte hala yaşıyordu.

Görüldüğü gibi akciğer grafisi bulguları ve verici organının reddedilmesi ile ilgili sağlam kılavuzlar oluşturmak için yeterli veri yoktur. Akciğer vericilerindeki akciğer grafisi ile bulunan infiltrasyonların kabul edilebilir olanlarını ayırt etmek için yüksek çözünürlüklü BT taramasının değeriyle ilgili literatürde hiçbir veri mevcut değildir. Organ alımı sırasında ağır akciğerler ile karşılaşılırsa ve de akciğer grafisindeki pnömonik infiltratlar doğrulanırsa sadece bu akciğerler kullanılmamalıdır. Burada en büyük görev organ çıkarımı yapan cerrahi ekibin ön görüşüne ve deneyimine dayanmaktadır. Sonuç olarak, bir verici akciğer grafisinin değerlendiril-

mesi oldukça öznel bir süreçtir ve izole bir kriter olarak organ uygunluğunun belirlenmesinde sınırlı bir rolü vardır.

Boyut Uyumsuzluğu

Çoğu merkezde, verici ve alıcı arasındaki boyut eşleşmesi, verici ve alıcının boyuna ve/veya öngörülen toplam akciğer kapasitesine (TLC) ve de alıcıdaki akciğer patolojisine (obstrüktif vs restriktif) dayanmaktadır. Bu konu hakkındaki literatürün çoğu eski yıllara aittir fakat halen klinik uygulamada kullanılmaktadır. 1994 yılında yapılan ve en az ± 1 L öngörülen (predicted-p) TLC verici-alıcı farkı olan 20 kalp akciğer naklinin incelendiği bir çalışmada 10 hastaya p-TLC'si %75 olan, yani küçük akciğerler, nakledilirken diğer 10 hastaya p-TLC'si %125 olan, yani büyük akciğerler, nakledilmiştir⁽⁴⁴⁾. Hastaların hiçbirinde klinik problem bildirilmezken postoperatif ölçülen TLC, FVC ve FEV₁ değerleri alıcı için öngörülenlere yakın çıkmıştır. Birçok cerrah bu verilere dayanarak, p-TLC'si %75 ila %125 arasında olan vericilerin akciğerlerini güvenle kullanmaktadır.

Literatürde boyut uyumu ve sağkalım ile ilgili en çok hasta sayısına sahip çalışma Eberlein ve ark. ait 211 bilateral akciğer naklinin incelendiği çalışmadır⁽⁴⁵⁾. Retrospektif olan ve de heterojen hasta gruplarına sahip bu çalışmada verici p-TLC'leri dört gruba ayrılmış ve p-TLC değeri > 1 olanların sağkalımlarının anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptanmıştır ($p = 0.01$). Aynı hasta grubunun genişletilerek incelendiği yeni bir çalışmada ise 812 akciğer nakli boyut uyumsuzluğu ve de PGD gelişimi açısından incelenmiş ve hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde verici akciğerinin aşırı boyutlu (oversize) olmasının (pTLC ratio > 1.0) anlamlı düzeyde daha az PGD gelişimiyle ilişkili olduğu saptanmıştır⁽⁴⁶⁾. Ancak bu ilişki sadece KOAH tanili olmayan hastalarda gözlenmiştir.

Aşırı boyut uyumsuzluğunda uygulanan nakil için çok az veri mevcuttur. Ancak aşırı büyük olan verici akciğerlerinin nakli öncesinde arka masada lobektomi yapılarak veya nakil sırasında periferik wedge rezeksiyonlar uygulanarak küçültülmesi gerektiği herkes tarafından kabul edilmektedir. Bu ilave prosedürle ilişkili olarak postoperatif herhangi bir komplikasyon olmaması için dikkatli olunmalıdır. Wedge rezeksiyon yapılırken hava kaçağı olmamasına ve de lobektomi uygulanırken bir bronş güdüğü bırakılmamasına dikkat edilmelidir. Sağ tarafta anatomik sağ üst lobektomi uygulandıktan sonra intermedier bronş ana bronşa anastomoz edilirse bronş güdüğü so-

runu yaşanmayacaktır. Benzer şekilde sol tarafta da sol üst lobetomi uygulanıp sol alt lob bronşu sekunder karinanın olduğu yerden kesilir ise bronş güdüğü sorunu yaşanmayacaktır. Lobektomiler sonrasında bu seferde anastomoz edilecek bronş ile ana bronş arasında bronş boyut uyumsuzluğu olacağı akılda tutulmalıdır.

İskemi Süresi

Tarihsel olarak, çoğu nakil merkezi dört ila altı saat ile sınırlı bir iskemi süresi tercih etmiştir. UNOS veritabanından yapılan ve 6000 hastanın incelendiği retrospektif bir derlemeye göre BOS gelişim insidansı ve üç yıllık sağkalım, iskemi süresi ortalama altı saate yakın olsa bile, vericinin lokal, bölgesel veya uzak bölgelerden olmasından etkilenmemektedir⁽⁴⁷⁾. Bir Fransız çok merkezli analizde ise 5.5 saatlik iskemi süresinden sonra akciğerlerde gaz değişiminde bozulma olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. Yirmi yıl önce yapılan bir başka çalışmada iki taraflı akciğer naklinden sonra 1 yıl içinde gelişecek mortalite için tehlike oranları iskemi süresi sekiz saati aşanlarda 2.7 ve 10 saati aşanlarda 7.1 olduğu saptanmıştır⁽⁴⁹⁾.

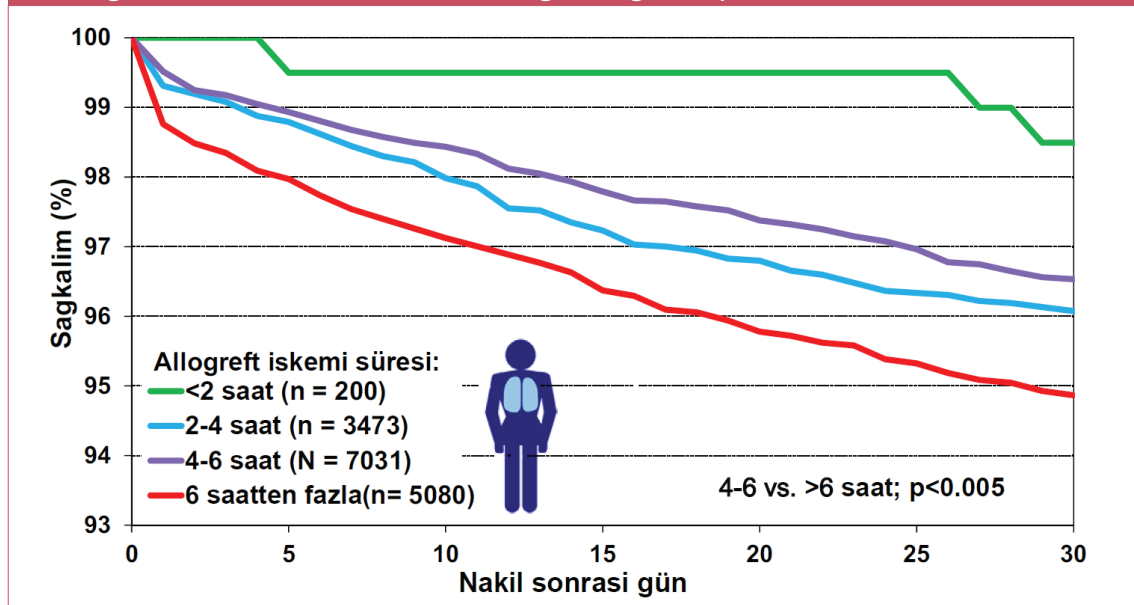
2017 yılında ISHLT tarafından yayınlanan 34. Yetişkin Akciğer ve Kalp-Akciğer Nakli Raporu iskemi süresine odaklanmıştır⁽⁵⁰⁾. Bu rapora göre bilateral akciğer nakli için ortalama iskemi süresi 5.5 saattir. Ancak bilateral akciğer nakli uygulananların %40.4'ünde iskemi süresi altı saatten fazla bulunmuştur. Greft iskemi süresinin altı saatten uzun olması 30 günlük

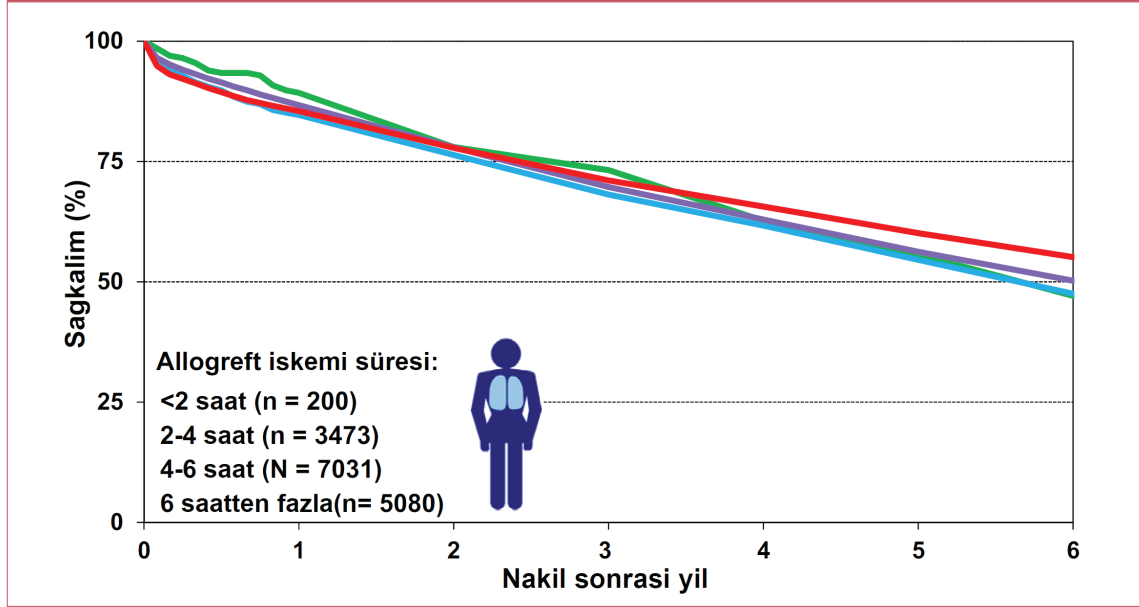
sağkalımı anlamlı düzeyde etkilerken (Şekil 1) uzun dönem sonuçların aynı olduğu saptanmıştır (Şekil 2). Ayrıca, yapılan çoklu değişken analizinin sonucuna göre greft iskemi süresi, akciğer nakli sonrası bir ve beş yıllık sağkalım için bir risk faktörü değildir. Bu yüzden uzun iskemi süresi olacağı beklenen ve/veya nakil merkezine uzak mesafede olan vericiden sağlıklı akciğerleri kabul etmek mutlak bir kontrendikasyon olarak görülmemelidir (Tablo 2). Bununla birlikte tarihsel allogreft iskemik zaman normlarının yeni teknolojilerin ortaya çıkmasıyla birlikte çarpıcı biçimde değişeceği unutulmamalıdır.

Kan Grubu (ABO) Uyumluluğu [Compatibility-Identical] ve HLA

ABO uyumlu olmayan solid organların nakli tipik olarak hiperakut red ile sonuçlanıp erken greft yetmezliği ve ölüme yol açabilir. Ancak akciğer naklinde optimal sonuç için aynı kan tipi eşleşmesinin gerekliliği tartışmalıdır. Son çalışmalar ABO-eş veya farklı akciğer nakilleri arasında eşdeğer sonuçlar göstermiştir. ABO uyumsuzluğu yayınlanan ISHLT verilerinde artmış bir risk faktörü olmamasına rağmen, dört HLA uyumsuzluğundan fazla olan alıcılarda göreceli ölüm riski, nakil sonrası ilk yıl içinde 1.18 kat ve beş yıl içinde 1.23 kat daha yüksek iken yeni yayınlanan verilere göre ABO-farklı akciğer nakilleri bir yıllık ve beş yıllık sağkalım açısından ileri derecede anlamlı olmasa da kötü etkilenmektedirler (sırasıyla, $p = 0.01$ ve $p = 0.05$)^(28,50). UNOS veritabanından yapılan çok yeni

Şekil 1. Yetişkin akciğer nakli sonrası allogreft iskemi süresi ile ilişkili 30 günlük Kaplan-Meier sağkalım eğrisi (2009-2015 arası) (50. referans bilgilerine göre oluşturuldu).



Şekil 2. Yetişkin akciğer nakli sonrası allogreft iskemi süresi ile ilişkili uzun süreli Kaplan-Meier sağkalım eğrisi (2009-2015 arası) (50. referans bilgilerine göre oluşturuldu).**Tablo 2. ISHLT tarafından yayınlanan 34. Yetişkin Akciğer ve Kalp-Akciğer Nakli Raporu'na göre bazı verici özelliklerinin bir ve beş yıllık mortalite üzerine etkisi (çoklu değişken analize göre)⁽⁵⁰⁾.**

Değişken	1 yıllık mortalite için p değeri	5 yıllık mortalite için p değeri
Verici yaşı	< 0.0001	< 0.0001
Verici alıcı boy farklılığı	< 0.0001	0.04
Verici BMI	0.007	0.01
İskemi süresi	0.182	0.370

bir çalışmaya göre ise farklı alt gruplar analiz edildiğinde bile kısa veya uzun vadeli sonuçlar üzerinde ABO uyumluluğunun olumsuz bir etki göstermediği saptanmıştır⁽⁵¹⁾. Gelecekte iskemi sürelerinin uzamasına izin veren yeni koruma teknikleri, tüm alıcılarda HLA eşleşmesi için gereken zaman aralığını genişletmeye yardımcı olacaktır. O zaman bu konu hakkında kesin yargılara varılabilir.

Oksijenizasyon

Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) akciğer fonksiyonunu ölçmek için geleneksel bir yoldur. PaO₂/FiO₂ oranı bu nedenle verici akciğerlerinin değerlendirilmesinde sıklıkla başvurulan bir parametredir. Ancak bu oran düzeltilebilecek sekresyon birikimi, pulmoner ödem ve atelektazi gibi durumlardan çok kolay etkilenir. Bu yüzden potansiyel vericilerde agresif verici yönetimi (verici yönetimi bölümünde bu konu tartışılacak) önemlidir ve başlangıçta kötü gaz değişim değerlerine sahip herhangi bir verici bu nedenle hemen dışlanmamalıdır. Vericilerdeki PaO₂/

FiO₂ oranının yukarıda belirttiğimiz nedenlerden ötürü sıklıkla doğru hesaplanmadığından hangi oranda düşük olmasının nakil sonucuna hangi oranda etki edeceği belirsizliğini korumaktadır.

Fransa'dan yapılan çok merkezli bir çalışmada, akciğer alımından önceki verici PaO₂/FiO₂ oranı erken ve uzun dönem sonuçlarla anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ve bu oranın 350 mmHg'nin altına düşmesi mortalitede keskin bir artışa sebep olmuştur⁽⁴⁸⁾. Aynı zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise düşük PaO₂'ye sahip (225-300 mmHg, n= 50) vericiler ile normal PaO₂'ye sahip (> 300 mmHg, n= 312) vericilerden alınan akciğerlerin nakil sonuçları incelenmiş ve 30 günlük mortalite düşük PaO₂ grubunda anlamlıya yakın düzeyde yüksek bulunurken (p= 0.08) bir ve beş yıllık sağkalımlar açısından fark saptanmamıştır (p= 0.9)⁽⁵²⁾. Bir başka çalışmada başlangıçta düşük PaO₂/FiO₂ oranına sahip vericilerin (< 300 mmHg) akciğerlerinin güçlendirilmesi/iyileştirilmesi manevralarıyla (recruitment) PaO₂/FiO₂ oranları 300 mmHg'nin üzerine çıkarılmış ve sonrasında bu

organlar nakledilmiştir⁽⁵³⁾. Sonuçta benzer 30 günlük bir, iki, ve üç yıllık sağkalım sonuçlarıyla benzer alıcı postoperatif PaO₂/FiO₂ oranları elde edilmiştir. Bu sonuçlar yukarıda da belirttiğimiz gibi gerçek PaO₂ oranının aslında iyi verici organ bakımı yapılamadığı için düşük çıkmış olabileceğini desteklemektedir. Organ çıkarımı öncesinde antegrade pulmoner yıkamadan önce doğrudan sol ve sağ pulmoner venlerden alınan kan gazı örnekleme akciğerleri ayrı ayrı yeniden değerlendirmede yardımcı olabilir ve vericideki parsiyel pulmoner ven oksijen sonuçları perifer bir arterden alınan PaO₂'den daha güvenilir olabilir⁽⁵⁴⁾.

Bununla birlikte, son on yılda 300 mmHg'den daha az oranlara sahip verici akciğerleri ile başarılı nakil sonuçları da bildirilmiştir⁽²⁷⁾. UNOS veritabanından yapılan bir çalışmada 12 binden fazla akciğer nakli incelenmiş ve verici PaO₂'si 300 mmHg'dan yüksek olan nakiller (n= 9593) ile verici PaO₂'si 200 mmHg'dan düşük olan nakiller (n= 1830) karşılaştırılmıştır⁽⁵⁵⁾. Sonuç olarak verici PaO₂ değerinin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır. Bu nedenlerden ötürü, yalnızca düşük bir PaO₂/FiO₂ oranı, nakil uygunluğu için verici akciğerlerini reddetmek için iyi bir kriter değildir.

Vericinin Mekanik Ventilasyon Süresi

Potansiyel akciğer vericileri uzun süre invaziv mekanik ventilatöre (MV) bağlı kalırlarsa ventilatör ilişkili pnömoniye yakalanma oranları artmaktadır. Bu yüzden bir çok nakil cerrahi uzamış MV süresi olan vericilere şüpheyle yaklaşmaktadır. 2018 yılında yayınlanan retrospektif bir çalışmada MV süresi beş günden az olan (ortalama üç gün, n= 31) verici akciğerleri ile MV süresi beş günden fazla olan (ortalama 8.5 gün, n= 51) verici akciğerlerinin nakil sonrası sonuçları karşılaştırılmış ve hem beş yıllık sağkalım sonuçları hem de 30 günlük mortalite, PGD gelişimi, akut rejeksiyon gelişimi oranları arasında fark saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Bu konu hakkında literatürde çok büyük bir boşluk bulunmaktadır. Bu nedenle bağışçıların yalnızca MV süresi temelinde verici adaylığından hariç tutulması gerektiğine dair bir gösterge yoktur.

Verici Akciğer Skorum Sistemi

Akciğer verici skorumun gelişimi, verici seçimi ve akciğer nakli sonrası erken sonuçların tahmin edilmesiyle birlikte akciğer verici kalitesini değerlendirmede ve de akciğere özgü verici sayısını arttırmada yardımcı olabilir. Ayrıca, böyle bir puanlama ile farklı merkezler arasında karşılaştırma sağlanarak doğrulamalar yapılarak tek bir metrik oluşturulabilir. Çünkü geçerli seçim kriterleri büyük ölçüde özeldir ve objektif akciğer verici değerlendirme araçlarına

ihtiyaç vardır. Ancak bu konu hakkında da ortak bir görüş bulunmamaktadır.

On yıl önce Melbourne grubu verici seçimi sırasında mevcut beş klinik verici değişkenlerini (yaş, sigara geçmişi, akciğer röntgeni, sekresyon varlığı ve arteriyel kan gazı sonuçları) kullanarak bir verici puanlama sistemi yayınladı⁽⁵⁷⁾. Bu çalışmada yazarlar 2001 yılında merkezlerine önerilen 36'si nakil için kullanılmış 87 verici akciğeri üzerinden yaptıkları skorumlama sistemini 2002-2005 yılları arasında uyguladıkları nakillerin sonuçları ile doğrulama yöntemini kullanmışlardır. Yazarlar, bu skorumlama sistemi ile çift akciğer naklinden sonra erken sonuçlar arasında önemli ölçüde ilişki saptamışlardır. Ancak bir yıl sonra Toronto grubu tarafından yapılan retrospektif başka bir çalışmada benzer bir skorumlama sisteminin nakil sonrası erken sonuçlar üzerinde bir etkisi olmadığı saptanmıştır⁽⁵⁸⁾.

Sonrasında Avrupa'dan yapılan tek ve çok merkezli çalışmalarda da farklı sonuçlar saptanmıştır. Eurotransplant verilerini içeren bir çalışmada (6080 vericinin üzerinden yapılmıştır) altı değişken puanlama sistemine alınmış ve her değişkenin en iyi puanı bir olarak alınmıştır⁽⁵⁹⁾. Sonuç olarak akciğer verici skorumun akciğerin reddedilmesi ile korele olduğu, ve artmış skorum (6 puana karşılık 7-8 puan ve 9 puan ve üzeri) uzun dönem sağkalımı kötü etkilediği (p= 0.01) ve ilk bir yıllık mortaliteyi iki-üç kat arttırdığı saptanmıştır. Bizim tarafımızdan uyarlanan Zürih Verici Skor çalışmasında da artmış verici skorumun mortaliteyi 1.65 kat arttırdığı saptanmıştır⁽⁶⁰⁾. Bu skorumlama sistemi geçen yıl yapılan bir çalışma ile test edilmiş ve Eurotransplant skorumlama sistemi ile karşılaştırılmıştır⁽⁶¹⁾.

Nakil merkezleri arasında karşılaştırma yapmak, sağlam bir puanlama sistemi tasarlamak ve de iyi verici akciğer kalitesi sağlayabilmek için dünya çapında kabul edilen bir puanlama sistemi geliştirilmesi gerektiği açıktır. Bunun için verici demografik verileri ve nakil sonrası durumlarının çok merkezli toplanması gerekmektedir.

Akciğer Vericisinin Yönetimi

Beyin ölümünden kaynaklanan verici akciğer hasarının patofizyolojik mekanizmalarını anlamak bir akciğer vericisinin tedavisinde önemlidir. Ayrıca, daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi, doğrudan travma, resüsitasyon manevraları, nörojenik ödem, kan veya gastrik içeriğin aspirasyonu veya ventilatörle ilişkili travma ve pnömoni nedeniyle beyin ölümünden önceki ve sonraki saatlerde akciğerler yaralana-

bilir. Bu nedenlerden ötürü akciğer vericisi adayının beyin ölümü olmadan ve olduktan sonraki yönetimi çok önemlidir.

Beyin ölümü, vücutta bir krize sebep olur ve bu kriz dolaşımında bir noradrenalin artışı ile sonuçlanır (sempatik şok ve sempatik sistem fırtınası). Bu da ani sistemik vazokonstriksiyona ve sistemik vasküler direncin yükselmesine neden olur. Sonuç olarak, sol ventrikül çıkışı azalır ve bir yandan sol atriyal basınç artar. Bunlara ikincil pulmoner venöz dönüşte bir staz oluşmaya başlar ve sağ ventrikül çıkış basıncı yükselir. Pulmoner kan akımındaki bu ani artış, daha yüksek pulmoner kapiller basınçlara ve hidrostatik ödem gelişmesine neden olur. Sonunda, alveolokapiller membranın, doğrudan sempatik etkilerle birlikte, bozulması pulmoner kapiller geçirgenliğin artmasına neden olur ve akciğerin işlevi bozulur. Artmış pulmoner göllenme ve ödem hipotansiyona yol açacağından (nörojenik hipotansiyon ve nörojenik ödem olarak adlandırılabilir) bu durum sempatik sistemin aktifleşmesini hızlandıracak ve devamlılık sağlayacaktır. Ayrıca, sempatik sistemin daha da aktifleşmesi sistemik bir enflamatuvar yanıtı yol açacak ve böylece akciğere aktif nötrofillerin akın etmesine sebep olacaktır. Tüm bu mekanizmalar verici akciğerinin kalitesini bozacaktır.

Ayrıca unutulmaması gereken bir diğer durum bu mekanizmalar ile artan nötrofil akımının nakil sonrasında alıcıdaki sonuçları da etkilediğidir. Yapılan çalışmalarda vericide oluşan nötrofil akımı erken greft yetmezliği ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Avlonitis ve ark. tarafından yapılan çalışmada akciğer hasarına sebep olan nörojenik hipotansiyon ortaya konulmuş ve bu durumun erken anti-inflamatuvar tedavi ve vazokonstriktörlerle yönetilebileceği gösterilmiştir⁽⁶⁴⁾. Sistemik enflamatuvar tepkinin önlenmesi için a-adrenerjik antagonist fentolamin uygulanması ve sempatik salınım nedeniyle oluşan nörojenik hipotansiyonun verilecek bir vazokonstriktör ile iyileştirilebileceği ifade edilmiştir.

Vericinin Bakımı

Potansiyel vericinin tanınma süreci, beyin ölümünün tam olarak tanımlanması, aile onayının alınması ve organın alımı toplam 24 saati geçebilir. Nakledilecek tüm organların fonksiyonlarını korumak ve optimize etmek bu dönemde çok önemlidir.

San Antonio/Texas grubu ile Texas Organ Paylaşım Ağı tarafından yapılan bir çalışma da organ paylaşım ağında görevli çalışanlara her organ vericisinin potansiyel bir akciğer vericisi de olduğu anlatıldıktan

sonra bu kişilere akciğer verici yönetim stratejileri öğretilmiştir. Bu eğitimler sonrasında eğitim öncesi dönem ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak organ vericilerinden akciğer alımı oranının 2.2 kat arttığı (%11.5'den %22.5'e) saptanmıştır⁽⁶⁵⁾. Snell ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışma da ise vericinin olduğu yoğun bakım ünitesi ile esnek bir işbirliği içinde olmanın nakil için önerilen akciğerlerin %60 daha fazla kullanılmasını sağladığını ortaya koymuştur⁽⁶⁶⁾. Bu yüzden organ paylaşım sevk ağı ve de vericinin olduğu merkez ile erken temas, potansiyel vericilerden iyi akciğerlerin alınabilmesine yardımcı olacaktır.

Potansiyel organ vericisinin bakım yönetimi için rehber ilkeler daha önce serebral korumaya yönelik tedavi stratejisinin beyin ölümü ilanından sonra, solid organların perfüzyonu ve işlevinin korunmasına doğru kayması gerektiğini belirtmektedir⁽⁶⁷⁾. Genel organ verici yönetimi, ısıtma ile vücut sıcaklığının korunması, kan basıncı regülasyonu, asit/baz dengesinin sağlanması, elektrolit takibi, intravasküler hacimin devamı ve enfeksiyonların önlenmesine odaklanır.

Beyin ölümü süreci, yukarıda da belirtildiği gibi, akciğerlerin alımından önce işlevini korumak için özel bir dikkat gerektiren hemodinamik, hormonal ve solunum rahatsızlıklarına neden olabilir. Beyin ölümünün onaylanmasının ardından, akciğerler için YBÜ'deki aktif verici yönetimi, hemen uygulanacak bronkoskopi ile hava yolu temizliğini, solunum fizyoterapisini, antibiyotik tedavisinin revizyonunu ve sıvı yönetimini içermelidir. Aspirasyon riskini azaltmak için, yatağın başı en az 30 dereceye yükseltilmeli ve endotrakeal tüpün balonu 25 cmH₂O'luk bir basınca şişirilmelidir. Atektazi şüphesi varsa, ve PaO₂/FiO₂ oranı düşük ise mutlaka akciğer recruitment (iyileştirme) manevraları kullanılmalıdır. Bunun için PEEP 15 cmH₂O iken, 25 cmH₂O inspirasyon basıncında basınç kontrollü ventilasyon uygulanmalıdır. Daha sonra ventilatör modu standart volüm kontrol ventilasyon moduna (10 mL/kg tidal volüm ve 5 cmH₂O PEEP) getirilip PaO₂/FiO₂ tekrar değerlendirilmelidir. Bu oran 300 mmHg'den daha yüksek bir seviyeye ulaşırsa ve 30 dakikalık konvansiyonel ventilasyon sonrasında yeniden çekilen akciğer grafisi önemli bir düzelme gösterdiyse recruitment başarılı kabul edilmeli ve bundan sonraki verici yönetimine geçilmelidir.

Hemodinamik Yönetim

Hemodinamik instabilite nedeniyle sağ ve sol taraflı kalp/akciğer dolum basınçları arasında eşitsizlik oluşacağından sıvı yüklenmesinin anlaşılmasında

sadece CVP takibi yanıltıcı olur. Bu yüzden pulmoner arter basınç kateteri kullanımı daha doğru sonuçlar verecektir.

Beyin ölümü sonrasında oluşan hemodinamik instabilite (yukarıda belirtilen nörojenik hipotansiyon) akciğerlerde sıvı yüklenmesine sebep olup, iyi yönetilemezse akciğer ödemi (nörojenik ödem) ve bozulmuş oksijenasyona neden olacaktır. Ayrıca, nörojenik ödem nakil sonrasındaki süreci de olumsuz etkileyecektir. Avlonitis ve ark. tarafından yapılan bir hayvan modeli çalışmasında verici akciğerinde nörojenik ödem varlığının reperfüzyon sonrasında alıcıda artmış inflamatuvar yanıtı sebep olduğu ve bununla PGD'ye sebep olduğu kanıtlanmıştır⁽⁶⁸⁾.

Vazopressörler ve inotropolar, optimum organ perfüzyonunu sağlamak için kan basıncındaki dalgalanmaları stabilize etmeye yardımcı olabilirler. Bununla birlikte, vericide katekolaminlerin kullanımının transplantasyondan sonra alıcıda bozulmuş gaz değişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁹⁾. Ancak bu sonraki çalışmalarda desteklenmemiştir^(70,71). Düşük doz vazopressinin hemodinamik instabiliteyi iyileştirip inotrop gereksinimini azalttığı, beyin ölümünden sonra nörojenik hipotansiyonun düzeltilmesinde noradrenaline benzer bir etkiye sahip olduğu ve de organ kullanımını arttırdığı gösterilmiştir^(70,71).

Hormon Takviyesi

Beyin ölümü birçok hormonun (kortizol, antidiüretik hormon, tiroid hormonu vb.) ani azalmasına sebep olduğundan birçok araştırmacı tarafından bunların yerine konması durumunda organ kullanımının artabileceği görüşü hakim olmuştur. Özellikle tiroid hormonu, metilprednizolon ve vazopressin ile hormon resüsitasyonu, beyin ölümü ile ilişkili etkileri hafifletmeyi amaçlamaktadır^(14,72,73). Örneğin; bağışta bulunan vericiye yüksek doz steroid verilmesi ile sistemik inflamatuvar yanıtın ve dolayısıyla akciğer hasarının azaltılacağı düşünülmektedir. Ancak tüm araştırmacılar hormon resüsitasyonu ile organ kullanım oranlarında artma olacağı konusunda ikna olmamıştır^(74,75). Yapılan bir çalışmada beyin ölümü sonrası metilprednizolon, vazopressin ve tiroid hormonu içeren üçlü hormon takviyesi yapılmış organ vericileri hormon verilmeyenler ile karşılaştırıldığında organ kullanım oranı toplamda %22.5 artarken akciğer kullanım oranındaki artış sadece %2.8'de kalmıştır⁽⁷⁰⁾. Verici organ yönetiminde hormon replasmanını inceleyen tek merkezli randomize, plasebo kontrollü bir başka çalışmada da hormon replasmanının akciğer kullanma oranları ve greft performansı

üzerinde başarısız olduğu ortaya konmuştur⁽⁷⁵⁾. Bununla birlikte, bu çalışmada, steroid kullanımının, beyin ölümü beyanından birkaç saat sonra uygulansa bile, ekstrasvasküler akciğer ödemi azalttığı saptanmıştır.

Ayrıca, diğer bazı insan ve hayvan çalışmalarında diuretiklerin, dopaminin ve B2 reseptör antagonistlerinin alveoler sıvı temizleme mekanizmalarını uyarak akciğerlerde düşük ekstrasvasküler sıvı birikimine sebep olup, gaz değişimini iyileştirmeye yardımcı olduğu saptanmıştır⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾. Ancak bu konu hakkında uluslararası bir konsensus bulunmamaktadır.

Ventilatör Stratejileri ile Yönetim

İtalya'da yapılan 15 YBÜ'nün dahil olduğu çok merkezli bir gözlem araştırmasına göre beyin ölümünden sonra hekimlerin mekanik ventilatör ayarlarında hiç bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır⁽⁸⁰⁾. Oysa yüksek tidal volümün beyin ölümü sonrasında tetiklenmiş sistemik inflamatuvar cevap ile oluşan verici akciğer yaralanmasını potansiyel olarak arttırdığı ve zararlı olduğu bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Düşük tidal volüm ile yapılan ventilasyonun, standart tidal volümler ile karşılaştırıldığında, akut akciğer hasarı ve ARDS için faydalı olduğu gösterilmiştir⁽⁸¹⁾. Bu konu hakkında literatürdeki en büyük prospektif randomize kontrollü çalışmada 118 potansiyel akciğer vericisi konvansiyonel ventilatör uygulanması (vücut ağırlığına göre 10-12 mL/kg tidal volüm ve 3-5 cmH₂O PEEP ile ventilasyon, trakeal aspirasyon için açık bir devre, yüksek debili oksijen uygulanırken hastanın ventilatörden ayrılmasıyla yapılan apne testi) ile koruyucu ventilatör uygulanımı (vücut ağırlığına göre 6-8 mL/kg tidal volüm ve 8-10 cmH₂O PEEP ile ventilasyon, trakeal aspirasyon için kapalı bir devre kullanılması, sürekli pozitif hava yolu basıncı modunda ventilatör ile apne testleri) şeklinde iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır⁽⁸²⁾. Altı saatlik gözlem süresi sonrasında hem akciğer verici uygunluk kriterlerini karşılayan verici sayısı (%95'e karşılık %54) hem de akciğerleri nakledilen verici sayısı (%54'e karşılık %27) koruyucu grupta daha fazla saptanmıştır. Bu kanıtlara rağmen, beyin ölümü gerçekleşen hastalarda kullanılacak en iyi ventilasyon stratejisi konusunda tartışmalar devam etmektedir.

AKCİĞER VERİCİ GENİŞLETME STRATEJİLERİ

Akcığer nakli, son dönem akciğer hastalığı için en uygun tedavi yöntemi olmasına rağmen şu anda genel organ vericilerinin sadece %10 ila 30'unun akciğerleri nakil için kullanılabilmektedir^(2,8). Geçtiğimiz on yılda, dünya çapında akciğer nakli bekleme listelerin-

deki hastaların sayısı mevcut akciğer verici sayısını önemli ölçüde aşmıştır⁽⁸³⁾. Akciğer greftlerinin arz ve talebi arasındaki fark, akciğer nakli bekleme listelerinde mortalitenin artmasına neden olmuştur (Şekil 3). Örneğin; 2013-2017 arasında İsviçre’de yaklaşık 500 hasta akciğer nakli için listelenirken 233’üne (%46.6) uygun bir organ bulunup nakledilmiş, ancak 29 hasta (%5.8) akciğer nakli beklerken ölmüştür (Yayınlanmamış Swisstransplant verisi).

Bu organ eksikliğinin üstesinden gelebilmek için çeşitli stratejiler önerilmiştir. Bunların arasında, genişletilmiş (ekstended) akciğer verici kriterlerinden yararlanılması (marjinal greftlerin kullanılması), kardiyak ölüm gerçekleşen vericilerden (DCD veya NHBD) akciğer alınması, canlı vericilerden lobar akciğer nakli, ve organı değerlendirmemize/geliştirmemize yarayan ex vivo akciğer perfuzyonu (ex vivo lung perfusion-EVLP) kullanımı sayılabilir^(2,3,84-92).

Genişletilmiş (Ekstended) Akciğer Verici Kriterlerinden Yararlanılması: Marjinal vericiler

Kritik organ kıtlığının üstesinden gelmek ve bekleme listesindeki ölüm oranını azaltmak için, birçok nakil merkezi standart (ideal) verici kriterlerini gevşetmiştir. Tablo 3’teki sonuçlar akciğer naklinde standart kriterler yerine genişletilmiş kriterlere uyulması durumunda, nakil için daha fazla organın kullanılabilceğini göstermiştir. Bu çalışmalara göre marjinal verici kullanım oranı %24 ile %77 arasındadır^(25-27,93-97). Tablo 3 incelendiğinde merkezler arasında uygulama

modellerinde önemli farklılıklar olduğu kolaylıkla görülebilir. Uluslararası şekilde tekdüze kabul edilen bir metrik yoktur^(14,26). Bu tabloda yer alan merkezlerin sonuçları ve bu konu hakkındaki derlemeler incelendiğinde genişletilmiş kriterler Tablo 4’teki şekilde özetlenebilir.

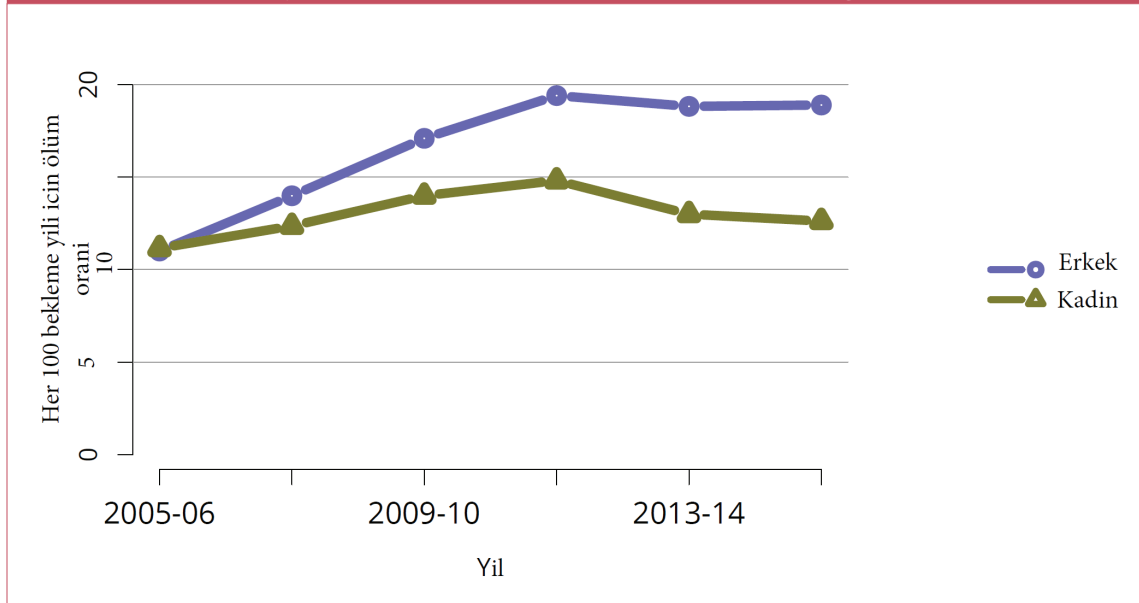
Tablo 3’ten ve de yukarıda belirttiğimiz verici bakımı bölümünden anlaşılacağı üzere çoğu verici akciğeri uygun bakım ve değerlendirme ile kullanılabilir hale gelebilir. Günümüzde, EVLP’nin sık kullanımı ile birlikte, marjinal greftlerin birçoğunun EVLP sonrasında tekrar değerlendirilmek üzere deneyimli merkezler tarafından kabul edildiği unutulmamalıdır⁽⁸⁴⁻⁹²⁾. Bu yüzden, artık, verici akciğerlerini kabul edilemez ve kabul edilebilir şeklinde sınıflandırmak daha doğru olacaktır.

Mükemmel olmayan ancak kabul edilebilir bir verici akciğeri değerlendirilirken deneyimli merkezlerde iyi postoperatif bakım ile bu akciğerlerin kabul edilir postoperatif sonuçlara ulaşabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca, halen, alıcıların büyük çoğunluğu için mükemmel olmayan ancak kabul edilebilir bir verici akciğeri ile sonuçlar nakil olmamaktan daha iyidir⁽¹⁴⁾.

Kardiyak Ölüm Gerçekleşen Vericinin (Donation After Cardiocirculatory Death-Dcd) Akciğerinin Kullanılması

DCD vericisi kardiyak arrest sonrasında organları alınan verici şeklinde tanımlanır⁽⁹⁸⁾. DCD vericiden insanda akciğer nakli ilk defa 1963 yılında James

Şekil 3. Yetişkin adaylar arasında bekleme listesinde ölüm oranları (belirtilen yıllarda 100 hasta-yıl bekleme başına ölüm sayısı olarak hesaplanmıştır) (83. referans verilerine göre oluşturulmuştur).



Tablo 3. Genişletilmiş (ekstended) akciğer vericileri ile ilgili yayınlanmış bazı önemli çalışmalar ve sonuçları.

Merkez adı Yılı (Kaynak No)	Sacramento 2002(93)	Toronto 2002(94)	Zürih 2005(27)	Viyana 2005(95)	Newcastle 2006(25)	Leuven 2010(26)	Leuven 2015(96)	OPTN 2016(97)
Toplam verici sayısı	164	123	148	94	201	50	431	10.995
Marjinal verici sayısı	129/%77	63/%51	63/%43	23/%24	83/%41	27/%54	272/%63	3792/%34
Yaş > 55	10	9	12	5	17	9	82	505
Siara >20 paket/yl	3	26	20	1	32	12	150	1291
Anormal akciğer grafisi	34	41	29	3	21	10	74	1602
PaO2 < 300 mmHg	32	-	15	8	11	2	20	-
Pürülan sekresyon varlığı	8	8	14	-	14	-	16	465
Ventilasyon > 5	-	27	-	-	19	-	-	-
Bir genişletilmiş kritere sahip olan verici sayısı	100	48	-	18	58	23	187	3360
İki genişletilmiş kritere sahip olan verici sayısı	29	10	-	5	19	7	85	432*
Üç genişletilmiş kritere sahip olan verici sayısı	-	5	-	-	6	1	-	-
Sonuçlar	Erken mortalite, bir yıllık ve ara dönem sonuçlar arasında fark yok	Otuz günlük mortalite marjinal organlarda daha fazla (p: 0.04)	Erken mortalite, bir yıllık ve ara dönem sonuçlar arasında fark yok	Erken mortalite ve bir yıllık sonuçlar arasında fark yok	Otuz günlük mortalite marjinal organlarda daha fazla (%17 vs. %2.7), diğer sonuçlar benzer	Erken mortalite ve bir yıllık sonuçlar arasında fark yok	PGD oranı ve YBÜ yatış süresi marjinal grupta daha fazla, ancak uzun dönem sonuçlar benzer	Marjinal grupta bir yıllık sağkalım daha az. Artmış genişletilmiş kriter sayısı kötü prognoza sebep oluyor. LAS > 70 oranlara marjinal organ nakledilmemeli.

* Bu çalışmada, genişletilmiş kriter sayıları iki ve üzeri olarak belirtilmiş ve alt gruplandırma yapılmamıştır.
LAS: Akciğer paylaştırma skoru.

Tablo 4. Genişletilmiş (extended) akciğer verici kriterleri.

Yaş 55-70 arası.
Akciğer grafisinde fokal veya tek taraflı anormallik olması.
Kabul edilebilir PaO ₂ oranı (FiO ₂ 1.0 ve PEEP 5 cmH ₂ O iken, 250-300 mmHg arası olması).
Lokale toraks travması olması veya pulmoner fonksiyonları bozmayan travma varlığı.
Aspirasyon veya minör sepsis bulguları.
Bronkoscopide kabul edilebilir oranda sekresyon olması.
Balgamda antibiyotik ile kontrol altına alınabilecek üreme olması.
Primer akciğer hastalığı öyküsü olarak astım hastalığının olması.
Yedi günden fazla mekanik ventilasyon süresi.
Yirmi-kırk paket yıl sigara öyküsü.
Kardiopulmoner cerrahinin tipine göre kabul edilebilir.
Alıcı ile tam uyumlu boyuta sahip olmayabilir.
Primer santral sinir sistemi tümörüne izin verilebilir.*
Sitomegalovirus ve toksoplazmosis tolere edilebilir.*
* Çoğu çalışmada bu kriterler ekstended olarak belirtilmiştir.

Hardy tarafından uygulanmış⁽⁹⁹⁾, ilk başarılı uzun dönem sonuç ise 1986 yılında Toronto ekibi tarafından yayınlanmıştır⁽¹⁰⁰⁾. Sonrasında beyin ölümü gerçekleşen vericilerden yapılan nakillerin DCD'ye göre daha geniş kullanımı ile popülerliğini kaybetmiştir. Ancak organ eksikliğinin artması ile birlikte tekrar ilgi alanı haline gelmiştir. Bu konu hakkında bizim de içinde yer aldığımız birçok merkez tarafından hayvan modelleri geliştirilmiş ve sunulmuştur^(85,87,88,101-104).

1995'de ilk defa ortaya atılan ve 2016'da revize edilen Maastricht sınıflamasına göre DCD vericileri beş grupta değerlendirilmektedir (Tablo 5)⁽¹⁰⁵⁾. İlk

iki kategori kontrolsüz-DCD (bir insanın beklenmedik ölümü sonrasında verici olması) iken III, IV ve V. kategoriler kontrollü-DCD olarak kabul edilmektedir. Kontrollü-DCD vericilerinde, akciğer grefti değerlendirmesi, beyin ölümü vericilerindeki gibi yaşam desteğinin kesilmesinden önceki saatlerde bilgilendirilmiş onamdan sonra yapılabilirken kontrolsüz-DCD'lerde organların fonksiyonu ölümden önce değerlendirilemez⁽⁹⁸⁾. Ayrıca, kontrollü-DCD'lerde sıcak iskemi süresi 10-15 dakikaya kadar düşürülebilirken kontrolsüz-DCD'lerde bu süre sıklıkla bilinmemektedir⁽²⁾. Bu nedenlerden ötürü literatürde DCD ile alakalı insan akciğer nakli serilerinin çoğunluğu kontrollü-DCD'ler ile ilgilidir⁽¹⁰⁶⁻¹¹¹⁾.

DCD'ler için sıcak iskemi süresinin ne zaman başladığı tartışmalıdır. ISHLT DCD Çalışma Grubu tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışma ile zaman ve aralık tanımlaması yapıldı (Şekil 4)⁽¹⁰⁶⁾. ISHLT DCD Çalışma Grubu bu çalışmada kontrollü-DCD vericilerden alınan akciğerler kullanılarak yapılan 306 nakil ile beyin ölümü gerçekleşen (DBD) vericilerden alınan akciğerler kullanılarak yapılan 3992 akciğer naklini karşılaştırmıştır. DCD'lerin %54'üne heparin uygulanmış, %90'ında verici ekstübe edilmiş ve %12'sinde EVLP kullanılmıştır. Yaşam destek tedavisinin geri çekilmesinden (T0) kalp durmasına (T3) kadar geçen süre (aralık 2) ortalama 15 dakika ve yaşam destek tedavisinin geri çekilmesinden (T0) antegrade soğuk yıkamaya (T5) kadar geçen süre (aralık 3) ortalama 33 dakika idi. Otuz günlük, bir yıllık ve de beş yıllık sağkalımın DCD ve DBD gruplarında benzer olduğu saptanmıştır.

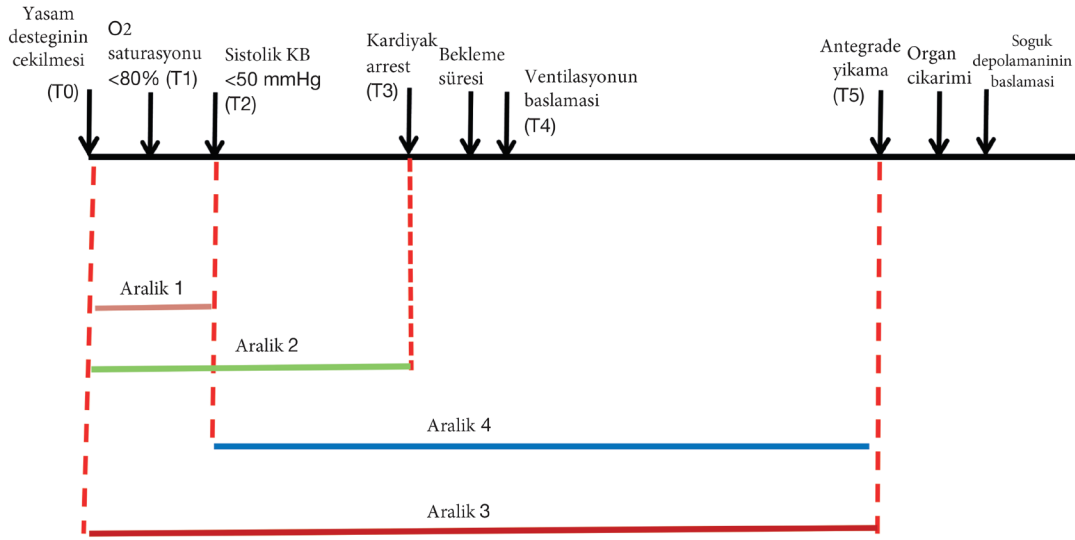
DBD vericiler için verici kriterleri açısından ortak bir konsensus olmadığı gibi DCD vericiler içinde ortak bir konsensus bulunmamaktadır⁽²⁾. Zürih Üniversitesi Hastanesi'nde 2012'den beri DCD vericileri kullanılmaktadır. DCD kategori III için verici kriterleri olarak kullandığımız kriterleri ve bu vericilerde uyguladığımız yönetimi Tablo 6'da görebilirsiniz.

Tablo 5. DCD vericileri için Maastricht sınıflaması ve modifiye hali.

Kategoriler	Maastricht sınıflaması	Modifiye Maastricht
I	Hastaneye ölü ulaşma	Ölü bulunma
II	Başarısız bir CPR sonrası ölüm	Tanıklı kardiyak arrest sonrası başarısız CPR ve ölüm
III	Beklenen kardiyak ölüm	Beklenen kardiyak arrest*
IV	Beyin ölümü sırasında kalp durması	Beyin ölümü sırasında kalp durması
V		Ötenazi ve sonrasında organların alımı ^f

* Yaşam sürdürme tedavilerinin planlı olarak durdurulması sonrası, f: Bu kategori modifiye sınıflama ile birlikte eklenmiştir⁽¹⁰⁵⁾.

Şekil 4. ISHLT DCD Çalışma Grubu tarafından önerilen kontrollü-DCD vericileri için zaman ve aralıkların şematik görünümü⁽²⁾.



Tablo 6. Zürih Üniversitesi Hastanesi DCD kategori III programı⁽²⁾.

Yaş < 70.
Akciğer grafisinde infiltrasyon olmamalı, gerekirse BT çekilmeli.
FiO ₂ 1.0 ve PEEP 5 cm H ₂ O iken, PaO ₂ > 400 mmHg olmalı.
Pre-mortem heparin uygulanmalı.
Bronkoskopi mutlaka uygulanmalı.
Nazogastrik tüp yerleştirilmeli.
Yaşam destek tedavisinin geri çekilmesinden (T0) kalp durmasına (T3) kadar geçen süre (agonal faz) 60 dakika olmalı.*
Trakeal tüp çıkarılmalı ancak ekstübasyon öncesi nazogastrik tüp aspire edilmeli.
Bekleme süresi minimumda tutulmalı (10 dakika).**
Bekleme süresinden sonra entübasyon uygulanıp ventilasyona başlanmalı.
Kardiyak arrestten (T3) antegrade soğuk yıkamaya (T5) kadar geçen süre (sıcak iskemi süresi) en fazla 60 dakika olmalı.
Verici bulgularına göre selektif EVLP uygulanabilir.
* : Yeni düzenleme ile 120 dakikaya uzatıldı.
** : Bekleme süresi son düzenlemeler ile beş dakikaya indirildi.

Ex-Vivo Akciğer Perfüzyonu Ex Vivo Lung Perfusion (EVLP) Kullanımı

EVLP, akciğer nakli için tipik olarak uygun olmayan yüksek riskli organları nakil öncesi daha iyi değerlendirmek ve fonksiyonlarını iyileştirmek amacı ile geliştirilen bir teknolojidir^(2,112-115). Başlangıçta, kontrolsüz bir DCD vericisinden (kategori II) alınan akciğerin nakil öncesi ara değerlendirme olarak işlevini değerlendirmek için uygulanmıştır⁽¹¹²⁾. Daha sonrasında Toronto Grubu EVLP yöntemini değiştirerek (perfüzatin bileşimi ve ventilasyon/perfüzyon ayarlarındaki bazı değişiklikler) uyguladıkları çalışmalarında dokuz kontrollü-DCD ve 11'i DBD vericiden alınan akciğerleri EVLP sonrasında naklettiklerini ve kısa dönem sonuçların EVLP uygulanmasına gerek olmayan akciğer nakilleri ile benzer olduğunu bildirdiler⁽¹¹⁴⁾. Bu çalışmada dört saat EVLP sırasında fizyolojik olarak stabil olan yüksek riskli verici akciğerlerin naklinin geleneksel olarak seçilmiş akciğerlerle elde edilenler ile benzer sonuçlara sahip olması akciğer nakli uygulanan merkezler için umut ışığı oldu. EVLP'nin verici akciğerleri için seçilerek kullanımı çoğu merkezde artık akciğer nakli programının bir parçasıdır⁽²⁾.

Ödem, kontüzyon, emboli, masif kan transfüzyonu gibi nedenler ile oksijenasyon yeteneği bozulmuş ya da DCD vericilerden alınan ve nakil öncesinde değerlendirme ihtiyacı olan akciğerlerde uygulanan

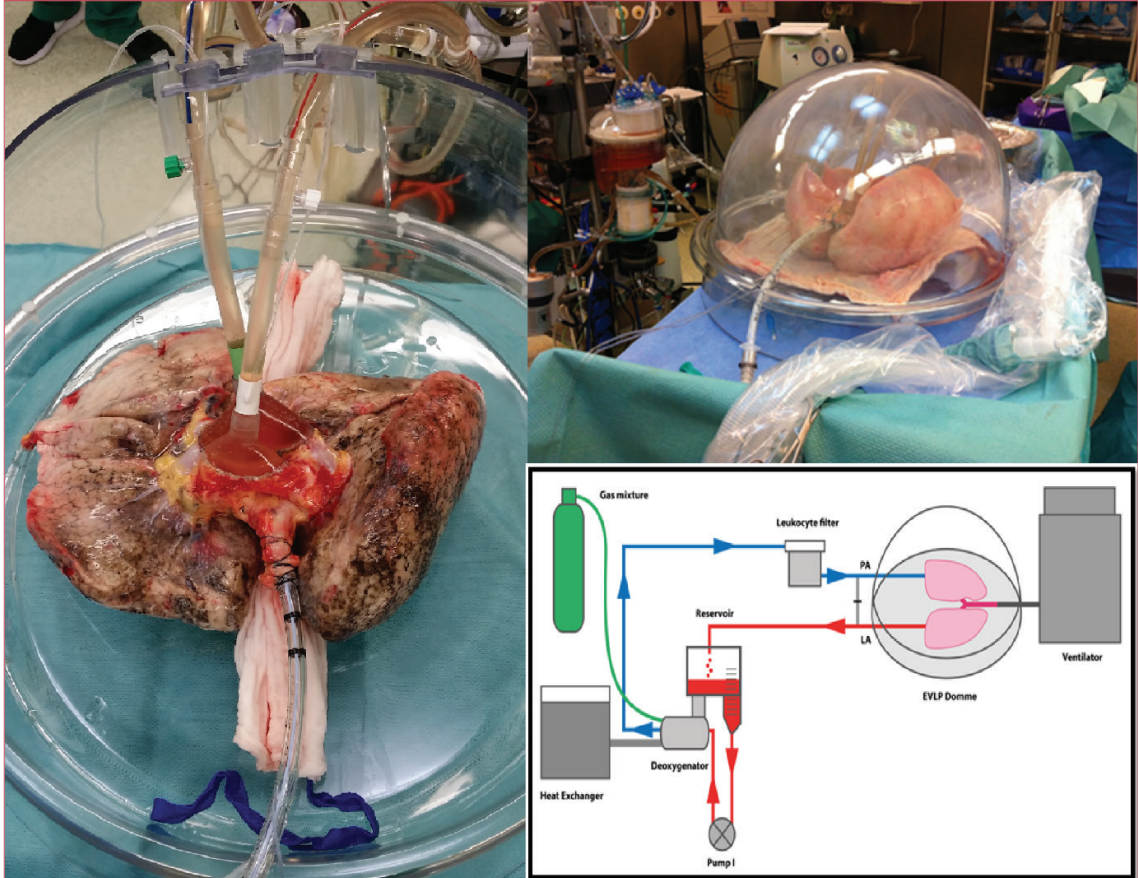
EVLP ile ilgili Lund ve Toronto'nun yayınları sonrasında son beş yılda birçok yayın yapılmıştır. Toronto grubu ilk uzun serili yayınından bir yıl sonra 58 verici akciğeri içeren deneyimlerini sunmuşlardır⁽¹¹⁶⁾. Elli sekiz verici akciğerine uygulanan EVLP sonrasında 50 akciğer nakledilmiştir (%86.2). Aynı sürede 265 hastaya ise EVLP uygulamadan nakil yapmışlardır (kontrol grubu). Ortalama verici PaO_2/FiO_2 oranı EVLP'li grupta kontrol grubuna göre ortalama 125 mmHg daha düşük olmasına rağmen PGD oranları, ekstübasyon ve yoğun bakım kalış süresi ve hastane kalış süreleri her iki grupta da aynı saptanmıştır. Otuz günlük ve bir yıllık mortalite değerleri de yakın saptanmıştır.

Son yapılan yayınların bazılarında EVLP ile daha iyi sonuçlar alınabildiği de belirtilmiştir^(117,118). Toronto grubu tarafından sunulan çalışmada 2006 ile 2015 arasında EVLP ile değerlendirilen 170 akciğer bloğu incelenmiştir⁽¹¹⁷⁾. Bu akciğerlerin %78'i (n= 133) nakledilmiştir. Yazarlar EVLP grubunda daha düşük PaO_2 ($p < 0.0001$), daha yüksek oranda DCD vericisi ($p < 0.0001$), ve daha fazla sayıda sigara içicisi veri-

ci ($p = 0.04$) olmasına rağmen PGD'nin ve 30 günlük mortalitenin EVLP grubunda daha az olduğunu saptamışlardır. Uzun dönem sağkalım sonuçları ise gruplar arasında benzer saptanmıştır. Viyana grubu tarafından yapılan bir diğer yeni prospektif randomize çalışmada ise 80 standart akciğer vericisi EVLP ve EVLP uygulanmadan karşılaştırılmıştır⁽¹¹⁸⁾. Postoperatif sonuçlar açısından fark saptanmayan bu çalışmanın sonucunda yazarlar EVLP'nin standart verici akciğerlerinde de güvenle kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Bir değerlendirme aracı olarak EVLP klinisyenlerin fonksiyonel bozukluğu olan akciğerleri teşhis etmelerine ve dışlamalarına izin verir (Şekil 5). EVLP sırasında seri akciğer grafileri ve kan gazları ile yeniden değerlendirme yapılabildiği gibi bronkoskopi ile bronş temizliği de sağlanabilir. Ayrıca, EVLP sırasında sol ve sağ pulmoner venlerden ayrı ayrı alınan kan gazı örnekleme ile akciğerleri ayrı ayrı yeniden değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Böylece hangi lob ve/veya lobların oksijenizasyonda etkisiz olduğu saptanabilir. Bu imkanlar sayesinde

Şekil 5.



kabul edilebilir akciğer olarak sınıflanan verici akciğerlerinin daha nakil cerrahına sunulduğu anda reddedilmesinin önüne geçilerek verici havuzu genişletilebilir.

Şekil 5. Merkezimize sunulan ancak hem radyolojik görünümü kötü olan (sağ alt lobda ateletazi) hem de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı düşük olan (< 250 mmHg) verici akciğeri dört saatlik EVLP sürecinde değerlendirmeye alındı. Seri akciğer grafisinde sağ alt lobda düzelme izlenmedi. Ancak kan gazlarında iyileşme saptandı. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı EVLP'nin ikinci saati sonrasında > 400 mmHg olarak seyretti. Pulmoner venlerden ayrı ayrı alınan kan gazı sonuçlarına göre sağ alt lobun oksijenizasyona katkısı olmadığı görülüp arka masada (backtable) alt lobektomi uygulandı. Dört saatlik EVLP'nin sonunda bilateral akciğer 53 yaşında restriktif paternde son dönem akciğer hastalığına sahip hastaya başarılı şekilde nakledildi.

SONUÇ

Mevcut akciğer verici sayısı ve nakil için bekleyen hastalar arasındaki fark büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Genel kabul görmüş standart akciğer verici kriterleri tıbbi kanıtlardan ziyade geniş klinik izlenimlere dayanılarak oluşturulmuştur. Kabul edilebilirlik kriterlerinin değiştirilmesi ve verici akciğerinin henüz vericiden çıkarılmadan agresif yönetimi mevcut verici akciğer sayısını arttırabilir. Ancak yine de unutulmaması gereken ilk şey nakil için bir verici akciğerinin kullanılıp kullanılmayacağına ilişkin nihai kararın, her vakada verici ve alıcı faktörleri temeline dayandığıdır.

Akciğer naklinin son 25 yıldaki klinik evrimi nakil için daha fazla organın kullanılabilceğini göstermiştir. Bunda hem standart kriterlerin gevşetilmesi (genişletilmiş kriterlerin kullanılması) hem de uygulanan yeni teknikler (DCD vericileri) ve teknolojik gelişmeler (EVLP) etkili olmuştur. Eğer mevcut potansiyel organ vericilerinin akciğerlerinin kullanımını arttırabilirsek bekleme listesindeki ölüm oranlarını aşağıya çekebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Inci I, Schuurmans M, Ehrsam J, Schneiter D, Hillinger S, Jungraithmayr W, Benden C, Weder W. Lung transplantation for emphysema: impact of age on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Dec;48(6):906-9.
2. Inci I. Donors after cardiocirculatory death and lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(8):2660-2669.

3. Inci I, Hillinger S, Schneiter D, et al. Lung Transplantation with Controlled Donation after Circulatory Death Donors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Dec 20;24(6):296-302.
4. Büyükkale S, Bakan ND, Çıtak N, İşgörücü O, Sayar A. Akciğer naklinde güncel durum değerlendirmesi. *Türk Gogus Kalp Dama* 2016;24(2):398-407
5. Overall Lung and Adult Lung Transplantation Statistics. ISHLT 2016. Available link: https://ishltregistries.org/downloadables/slides/2018/lung_overall.pptx
6. Büyükkale S, Çıtak N, İşgörücü O, ve ark. Yedikule Organ Nakli Merkezinin erken dönem akciğer nakli sonuçları: Üç yıllık deneyimimiz. *Türk Gogus Kalp Dama* 2017; 25: 86-95.
7. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation* 2003;75:1928-1933.
8. Ware LB, Wang Y, Fang X, Warnock M, Sakuma T, Hall TS, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection. *Lancet*. 2002;360:619-20.
9. Inci I, Yamada Y, Hillinger S, et al. Successful lung transplantation after donor lung reconditioning with urokinase in ex vivo lung perfusion system. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98: 1837-8.
10. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı internet verisi. Available from: <https://organ.saglik.gov.tr/web/>
11. Büyükkale S, Bakan ND, İşgörücü Ö, et al. Late-breaking abstract: First 24 lung transplantations: Single center results from Turkey. First 24 lung transplantations: Single center results from Turkey. *Eur Resp J* 2014;44 (Suppl 58):P2450.
12. de Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, Pajaro O, Schueler S, Verleden GM. Report of the ISHLT Working Group on primary lung graft dysfunction Part III: donor-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1460-1467.
13. Shah RJ, Bellamy SL, Localio AR, Wickersham N, Diamond JM, Weinacker A, et al. A panel of lung injury biomarkers enhances the definition of primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:942-9.
14. Raemdonck DV, Neyrinck A, Verleden GM, et al. Lung Donor Selection and Management. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 28-38.
15. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1312-6
16. Sommers KE, Griffith BP, Hardesty RL, Keenan RJ. Early lung allograft function in twin recipients from the same donor: risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 1996;62:784-790.
17. de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. Ischemiareperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 490-511.
18. Filosso PL, Turello D, Cavallo A, et al. Lung donors selection criteria: A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006; 47: 361-6.
19. Bhorade SM, Vigneswaran W, McCabe MA, et al. Liberalization of donor criteria may expand the donor pool without

- adverse consequence in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:1199-204.
20. Van Raemdonck D, Coosemans W, Klepetko W, Dark JH, Steen S, Rega F; Co-authors of Working Group 2. Alternatives to lung donor shortage. *Eur Respir Mon* 2004;29:89-112.
 21. Griffith BP, Zenati M. The pulmonary donor. *Clin Chest Med* 1990; 11: 217-226.
 22. Winton TL. Lung transplantation: donor selection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1992;4:79-82.
 23. Aigner C, Seebacher G, Klepetko W. Lung transplantation: donor selection. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:429-442.
 24. Chaney J, Suzuki Y, Cantu E, van Berkel V. Lung donor selection criteria. *J Thorac Dis* 2014;6(8):1032-8.
 25. Botha P, Trivedi D, Weir CJ, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1154-60.
 26. Meers C, Van Raemdonck D, Verleden GM, et al. The number of lung transplants can be safely doubled using extended criteria donors; A single-center review. *Transpl Int* 2010; 23: 628-35.
 27. Lardinois D, Barysch M, Korom S, et al. Extended donor lungs: eleven years experience in a consecutive series. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:762-7.
 28. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, Van Raemdonck D, et al.; Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-200.
 29. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I, et al. Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant*. 2013 Oct;13(10):2685-95.
 30. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN, et al. The use of lung donors older than 55 years: a review of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:760-8.
 31. Fischer S, Gohrbandt B, Struckmeier P, et al. Lung transplantation with lungs from donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:919-25.
 32. Fessart D, Dromer C, Thumerel M, et al. Influence of gender donor-recipient combinations on survival after human lung transplantation. *Transplant Proc* 2011;43:3899-902
 33. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, et al. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1252-9.
 34. International Society of Heart and Lung Transplantation Registry, Sato M, Gutierrez C, et al. The effect of gender combinations on outcome in human lung transplantation: the International Society of Heart and Lung Transplantation Registry experience. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:634-7.
 35. Bonser RS, Taylor R, Collett D, et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet* 2012;380:747-55
 36. Taghavi S, Jayarajan S, Komaroff E, et al. Double-lung transplantation can be safely performed using donors with heavy smoking history. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1912-7; discussion 1917-8.
 37. Oto T, Griffiths AP, Levvey B, et al. A donor history of smoking affects early but not late outcome in lung transplantation. *Transplantation* 2004;78:599-606.
 38. Weill D, Dey GC, Young KR, Zorn GL, Early LJ, Hicks RA, Kirklin J, McGiffin DC. A positive donor gram stain does not predict the development of pneumonia, oxygenation or duration of mechanical ventilation following lung transplantation [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:255
 39. Bonde PN, Patel ND, Borja MC, Allan SH, Barreiro CJ, Williams JA, Thakur NA, Orens JB, Conte JV. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:99-
 40. Ruiz I, Gavalda J, Monforte V, Len O, Romañ A, Bravo C, Ferrer A, Tenorio L, Romañ F, Maestre J, et al. Donor-to-host transmission of bacterial and fungal infections in lung transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:178-182. 105.
 41. Mattner F, Kola A, Fischer S, et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection* 2008;36:207-12.
 42. Bolton JS, Padia SA, Borja MC, et al. The predictive value and inter-observer variability of donor chest radiograph interpretation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:484-7.
 43. McCowin MJ, Hall TS, Babcock WD, et al. Changes in radiographic abnormalities in organ donors: associations with lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:323-30
 44. Tamm M, Higenbottam T, Dennis CM, Sharples LD, Wallwork J. Donor and recipient predicted lung volume and lung size after heart lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:403-407.
 45. Eberlein M, Arnaoutakis GJ, Yarmus L, et al. The effect of lung size mismatch on complications and resource utilization after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012 May;31(5):492-500.
 46. Eberlein M, Reed RM, Bolukbas S, et al. Lung size mismatch and primary graft dysfunction after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Feb;34(2):233-40.
 47. Hennessy SA, Hranjec T, Emaminia A, et al. Geographic distance between donor and recipient does not influence outcomes after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2011;92:1847-53.
 48. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Dartevielle P, Dromer C, Velly JF, Stern M, Loirat P, Leseche G, Bertocchi M, et al. Graft ischemic time and outcome of lung transplantation: a multicenter analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:786-791.
 49. Gammie JS, Drukus DR, Pham SM. Effect of ischemic time on survival in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2015-2020.

50. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1047-1059.
51. Demos D, Divine G, Paone G, et al. ABO Compatibility in Lung Transplantation [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2016 (35) 4: 368. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.1061>
52. Luckraz H, White P, Sharples LD, Hopkins P, Wallwork J. Short- and long-term outcomes of using pulmonary allograft donors with low PO2. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1347-1353.
53. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:265-71.
54. Botha P, Trivedi D, Searl CP, Corris PA, Schueler SV, Dark JH. Differential pulmonary vein gases predict primary graft dysfunction. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1998-2002.
55. Zafar F, Khan MS, Heinle JS, et al. Does donor arterial partial pressure of oxygen affect outcomes after lung transplantation? A review of more than 12,000 lung transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:919-25.
56. Sugimoto S, Kurosaki T, Otani S, et al. *Surg Today*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s00595-018-1730-z. [Epub ahead of print]
57. Oto T, Lewwey B, Whitford H, Griffiths A, Kotsimbos T, Williams TJ, Snell GI. Feasibility and utility of a lung donor score: correlation with early post-transplant outcomes. *Ann Thorac Surg* 2007;83:257-264.
58. Cypel M, Yildirim E, Boasquevisque C, Anraku M, Sales VT, Rodrigues DE, Payne C, Pierre A, de Perrot M, Keshavjee S, et al. Donor scoring does not predict early outcome [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:S251.
59. Smits JM1, van der Bij W, Van Raemdonck D, et al. Defining an extended criteria donor lung: an empirical approach based on the Eurotransplant experience. *Transpl Int*. 2011 Apr;24(4):393-400. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01207.x.
60. İnci I, Ehrsam J, Hillinger S, et al. F-126 The impact of donor comorbidities in predicting long-term survival in lung transplantation: the Zurich donor score. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*, Volume 21, Issue suppl_1, 1 August 2015, Pages S35, <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv204.126>
61. Elmer A, Birrer M, Weiss J, Aubert J, Benden C, İnci I, Krüger T, Soccia PM, Immer FF. Extended-criteria donors in lung transplantation in Switzerland: an evaluation of two adapted lung donor scores. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:w14614
62. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Burdick MD, Strieter RM, Dark JH, Corris PA. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non-traumatic brain injury. *Lancet* 1999;353:1412-1413.
63. Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, Kirby JA, Dark JH. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:83-90
64. Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, Dark JH. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am J Transplant* 2005;5:684-693
65. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):710-6. Epub 2006 Jun 23.
66. Snell GI, Griffiths A, Levvey BJ, et al. Availability of lungs for transplantation: exploring the real potential of the donor pool. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(6):662-7.
67. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ, et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701-711.
68. Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, et al. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(1): 83-90.
69. Mukadam ME, Harrington DK, Wilson IC, Mascaro JG, Rooney SJ, Thompson RD, Nightingale P, Bonser R. Does donor catecholamine administration affect early lung function after transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 926-7.
70. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, Delmonico FL, Rosengard BR. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003;75:482-487.
71. Rostron AJ, Avlonitis VS, Cork DMW, Grenade DS, Kirby JA, Dark JH. Hemodynamic resuscitation with arginine vasopressin reduces lung injury following brain death in the transplant donor. *Transplantation* 2008;85:597-606.
72. Botha P, Rostron AJ, Fisher AJ, et al. Current strategies in donor selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2008;20(2):143-51
73. Cooper DK. Hormonal resuscitation therapy in the management of the brain-dead potential organ donor. *Int J Surg* 2008; 6: 3-4.
74. Shah VR. Aggressive management of multiorgan donor. *Transplant Proc* 2008;40(4):1087-90.
75. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg* 2008;85:278-86 [discussion: 86].
76. Ware LB, Fang X, Wang Y, Sakuma T, Hall TS, Matthay MA. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung. *J Appl Physiol* 2002;93:1869-1874.
77. Neyrinck A, Rega F, Franssen L, De Winter H, Jannis N, Wouters P, Verleden GM, Lerut T, Van Raemdonck DEM. β -adrenergic stimulation of alveolar liquid clearance: a novel strategy to resolve pulmonary edema after lung transplantation? [abstract] *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:A664.
78. Neyrinck AP, Rega FR, Van De Wauwer C, Geudens N, Verleden GM, Wouters P, Lerut TE, Van Raemdonck DEM. Terbutaline attenuates reperfusion injury in the donor lung

- from HBD and NHBD [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:S170-S171.
79. Chen F, Nakamura T, Fujinaga T, Zhang J, Hamakawa H, Omasa M, Sakai H, Hanaoka N, Bando T, Wada H, et al. Protective effect of a nebulized beta2-adrenoreceptor agonist in warm-ischemic-reperfused rat lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;82:465-471.
 80. Mascia L, Bosma K, Pasero D, Galli T, Cortese G, Donadio P, Bosco R. Ventilatory and hemodynamic management of potential donors: an observational study. *Crit Care Med* 2006;34:321-327
 81. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
 82. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec 15;304(23):2620-7. doi: 10.1001/jama.2010.1796.
 83. Valapour M, Lehr CJ, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Lung. *Am J Transplant*. 2018 Jan;18 Suppl 1:363-433. doi: 10.1111/ajt.14562.
 84. Inci I, Ampollini L, Arni S, et al. Ex vivo reconditioning of marginal donor lungs injured by acid aspiration. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1229
 85. Inci I, Hillinger S, Arni S, et al. Reconditioning of an injured lung graft with intrabronchial surfactant instillation in an ex vivo lung perfusion system followed by transplantation. *J Surg Res*. 2013;184:1143-9.
 86. Inci I, Hillinger S, Arni S, et al. Surfactant improves graft function after gastric acid-induced lung damage in lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:1013-9.
 87. Inci I, Arni S, Inci D, et al. Impact of topical cooling solution and prediction of pulmonary graft viability from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:1016-22.
 88. Inci I, Arni S, Acevedo C, et al. Surfactant alterations following donation after cardiac death donor lungs. *Transpl Int*. 2011;24:78-84.
 89. Yamada Y, Iskender I, Arni S, et al. Ex vivo treatment with inhaled N-acetylcysteine in porcine lung transplantation. *J Surg Res*. 2017 Oct;218:341-347.
 90. Iskender I, Cosgun T, Arni S, et al. Cytokine Filtration Regulates Pulmonary Metabolism and Edema Formation During Ex Vivo Lung Perfusion. Presented at International Society for Heart and Lung Transplantation 36th Annual Meeting and Scientific Sessions 2016, Washington, DC, USA. Manuscript in preparation. 2016.
 91. Inci I, Zhai W, Arni S. et al. N-acetylcysteine attenuates lung ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jul;84(1):240-6; discussion 246.
 92. Inci I, Erne B, Arni S, Jungraithmayr W, Inci D, Hillinger S, et al. Prevention of primary graft dysfunction in lung transplantation by N-acetylcysteine after prolonged cold ischemia. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:1293-301
 93. Straznicka M, Follette DM, Eisner MD, Roberts PF, Menza RL, Babcock WD. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: Excellent recipient survival one year after transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 250-8.
 94. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal donor lungs: a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:421-427.
 95. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Seebacher G, Lang G, Taghavi S, Wisser W, Klepetko W. Extended donor criteria for lung transplantation: a clinical reality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:757-761.
 96. Somers J, Ruttens D, Verleden SE, et al. A decade of extended-criteria lung donors in a single center: was it justified? *Transpl Int*. 2015 Feb;28(2):170-9. doi: 10.1111/tri.12470. Epub 2014 Oct 30.
 97. Mulligan MJ, Sanchez PG, Evans CF, et al. The use of extended criteria donors decreases one-year survival in high-risk lung recipients: A review of the United Network of Organ Sharing Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Sep;152(3):891-898.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.03.096. Epub 2016 Apr 28.
 98. Van Raemdonck DE, Rega FR, Neyrinck AP, et al. Nonheart-beating donors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16: 309-21.
 99. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA* 1963;186:1065-74
 100. Toronto Lung Transplant Group. Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-5.
 101. Rega FR, Jannis NC, Verleden GM, et al. Should we ventilate or cool the pulmonary graft inside the non-heartbeating donor? *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1226-33.
 102. Rega FR, Vanaudenaerde BM, Wuyts WA, et al. IL-1beta in bronchial lavage fluid is a non-invasive marker that predicts the viability of the pulmonary graft from the non-heart-beating donor. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:20-8.
 103. Inci I, Zhai W, Arni S, et al. Fibrinolytic treatment improves the quality of lungs retrieved from non-heartbeating donors. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1054-60.
 104. Okazaki M, Date H, Inokawa H, et al. Optimal time for post-mortem heparinization in canine lung transplantation with non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:454-60.
 105. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016;29:749-59.
 106. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1278-82.

107. Inci I, Hillinger S, Schneider D, et al. Lung Transplantation with Controlled Donation after Circulatory Death Donors. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Dec 20;24(6):296-302. doi: 10.5761/atcs.0a.18-00098.
108. Mason DP, Thuita L, Alster JM, et al. Should lung transplantation be performed using donation after cardiac death? The United States experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1061-6.
109. Ruttens D, Martens A, Ordies S, et al. Short- and Long-Term Outcome After Lung Transplantation From Circulatory-Dead Donors: A Single-Center Experience. *Transplantation*. 2017 Nov;101(11):2691-2694.
110. Inci I, Lenherr R, Hillinger S, et al. Lung Transplantation with Controlled Donation After Circulatory Death Donors: Initial Experience in Switzerland. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:S319.
111. Gomez-de-Antonio D, Campo-Canaveral JL, Crowley S, et al. Clinical lung transplantation from uncontrolled nonheart-beating donors revisited. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 349-53.
112. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-9.
113. Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, et al. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques—non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin* 2009; 19: 261-74.
114. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1431-40.
115. Yeginsu A, Balcı MB, Vayvada M, ve ark. Akciğer naklinde vücut dışında akciğer perfüzyonu: Olgu sunumu. *Türk Gogus Kalp Damar* 2016;24(1):144-147
116. Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1200-6.
117. Yeung JC, Reck dos Santos P, Reeb J, et al. Single Center Results with Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion: A Propensity Matched Analysis. [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(4):15. doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.041
118. Slama A, Schillab L, Barta M, et al. Standard donor lung procurement with normothermic ex vivo lung perfusion: A prospective randomized clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Jul;36(7):744-753. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.011.