

# Akciğer Transplantasyonunda Aday Seçimi

## Selection of Candidates for Lung Transplantation: Review

Pervin KORKMAZ EKREN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göğüs Hastalıkları AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 15.11.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Pervin KORKMAZ EKREN  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları AD, İzmir,  
TÜRKİYE/TURKEY  
pervinkorkmaz@yahoo.com

**ÖZET** Akciğer transplantasyonu, uygun seçilmiş, tüm medikal veya cerrahi tedavilere rağmen yarar sağlanamayan terminal dönem akciğer hastalığı olan olgularda yaşam kalitesini ve yaşam süresini arttırabilen bir tedavi yöntemidir. Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde bu hastalar için standart tedavi yaklaşımı şekline gelmiştir. Akciğer naklinden maksimum yararı sağlayabilmek için aday olgunun seçimi, hastanın listeye alınma zamanı ve uygulanan cerrahi yöntem büyük önem taşımaktadır. Olguların uygun zamanda transplantasyon merkezlerine yönlendirilmesi ve nakil endikasyonunun konması için altta yatan hastalıkların doğal seyri ve mortalite risklerinin iyi bilinmesi gereklidir. Nakil endikasyonları arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı birinci sırada yer alırken, bu hastalığı sırasıyla idiyopatik pulmoner fibrozis, kistik fibrozis ve idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon takip etmektedir. Türkiye’de de 1998 yılından itibaren yapılmaya başlanan akciğer nakli sayısında son bir yılda artış olduğu görülmektedir. En son “International Society for Heart and Lung Transplantation” tarafından aday seçimi için kılavuz 2006 yılında yayımlanmıştır. Kılavuzda endikasyonlar, kontrendikasyonlar, rölatif kontrendikasyonlar ve hastanın listeye konma zamanı belirtilmiş olmakla birlikte, son kararı, transplantasyon merkezleri deneyimleri ve uygulamalarına göre vermektedir. Donör akciğerine ulaşım ve posttransplant yaşam süresinin kısıtlılığı düşünüldüğünde; uygun adayın seçimi transplantasyondan olası en iyi yararın sağlanması için en önemli basamağı oluşturmaktadır. Bu çalışmada, hastaların transplantasyon merkezlerine yönlendirilmesi, transplantasyon adayının belirlenmesi ve listeye konma zamanının değerlendirilmesinde kullanılabilecek genel ve hastalıklara özel kriterler; son literatürlerle birlikte tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer nakli-transplantasyonu; akciğer hastalıkları; hasta seçimi; prognoz

**ABSTRACT** Lung transplantation can improve quality of life and survival in selected patients with end stage lung disease who have failed all of medical or surgical treatment. Transplantation became standard therapy for these patients in Europe and North America. Patient selection, timing of list and choice of procedure type are critically important steps for optimizing the outcome of lung transplantation. The physician ought to know the natural history and mortality risk of lung disease when patient should be referred to a transplant center and when transplantation should be considered. Chronic obstructive lung disease remains the most common indication for lung transplantation and other leading indications include idiopathic pulmonary fibrosis, cystic fibrosis, idiopathic pulmonary arterial hypertension respectively. Lung transplantation was performed in 1998 first time and its number has increased in last one year in Turkey. The International Society of Heart and Lung Transplantation put last guidelines for selection of lung transplantation candidates in 2006. The international guidelines include indications, absolute contraindications, relative contraindications and appropriate timing for listing. Last decision should be given by individual transplant centers with their expertise and practice. Selection of candidates for maximum benefit from transplantation is the most important stage because of the limited availability of donor lungs and limited posttransplant survival of recipients. This article will discuss general and disease-specific criteria with new literatures used to referal to transplantation units, select patients for lung transplantation and determine the appropriate timing of listing.

**Key Words:** Lung transplantation; lung diseases; patient selection; prognosis

Akciğer nakli, günümüzde terminal dönem akciğer hastalığı olan olgular için tek seçenektir. Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde bu hastalar için standart tedavi yaklaşımı şekline gelmiştir. İlk akciğer nakli Hardy ve ark. tarafından 1963 yılında yapılmış, olgu postoperatif 18. gün renal yetmezlik nedeni ile kaybedilirken, nakil yapılan akciğerin fonksiyonel olduğu ve rejeksiyon gelişmediği bildirilmiştir.<sup>1</sup> 1963-1969 yılları arasında 20 cerrah tarafından yapılan 23 nakil olgusunun sadece biri 10 ay yaşarken, diğer olgular ilk bir ay içinde kaybedilmiştir.<sup>2</sup> Olguların kaybedilme nedenleri arasında enfeksiyon, anastomoz sorunları ve rejeksiyonun yer aldığı görülmektedir. İlk başarılı kalp-akciğer nakli 1981 yılında Stanford Üniversitesinde primer pulmoner hipertansiyon tanısı olan 45 yaşındaki kadın hastada gerçekleştirilirken, transplantasyonun başarısı akciğer ve kalp naklinin birlikte yapılmasına, immünsupresif ajan olarak siklosporinin kullanıma girmesine ve dolayısıyla kullanılan steroid dozunun azalmasına bağlanmıştır.<sup>3</sup> Toronto'da 1983 yılında Cooper tarafından tek akciğer nakli idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF)'li hastada gerçekleştirilmiş ve bu olgu altı yıl yaşamış; çift akciğer nakli de 1986'da, yine aynı merkezde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan bir hastada gerçekleştirilmiştir.<sup>4,5</sup> "International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)" tarafından yayımlanan 2012 verileri doğrultusunda yıllara göre yapılan nakil sayıları incelendiğinde, 2010 yılında nakil yapılan vaka sayısının 3519'a ulaştığı görülmektedir.<sup>6</sup> Dünyada özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinin bu konudaki deneyimleri ve olgu sayıları yıllar içinde artmış ve donör bulma sıkıntısı olmaması durumunda nakil sayısının daha da artacağı konusunda kuşku bulunmamaktadır.

Türkiye'de 1998 yılında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk kalp-akciğer nakli yapılmıştır. Ardından İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde akciğer nakli operasyonları gerçekleştirilmiştir. 2012 yılında da Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eği-

tim ve Araştırma Hastanesinde aktif olarak akciğer naklinin yapıldığı görülmektedir. Başarılı bir transplantasyon için doğru aday seçimi, adayın uyumu kadar, uygun preoperatif, intraoperatif ve postoperatif uzun süreli bakımı ve desteği verecek, tıbbi bakım ve tedaviyi sağlayacak, koordine şekilde çalışan büyük bir ekip gerekmektedir.

Akciğer nakli; uygulanabilecek tüm medikal veya cerrahi tedaviler uygulanmasına rağmen yarar sağlanamayan, terminal dönem akciğer hastalığı olan olgular için bir tedavi yaklaşımıdır.<sup>7</sup> Uygun seçilen alıcılarda akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini arttırdığını ve sağkalım yararının olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur.<sup>7-9</sup> Akciğer nakli endikasyonları Tablo 1'de görülmekle birlikte; en sık nakil yapılan hasta grupları arasında %34'lük oranla birinci sırada KOAH, %23,2'lik bir oranla ikinci sırada İPF ve %16,7'lik oranla üçüncü sırada kistik fibrozisli olgular yer almaktadır.<sup>6</sup> Nakil yapılan hasta gruplarının yıllara göre dağılımına bakıldığında; 2005 yılında Amerika'da "Lung Allocation Score (LAS)" sisteminin kullanıma girmesiyle nakil yapılan İPF'li hastalarda son yıllarda artış saptanırken, bu hastaların bekleme listesinde kaybedilme oranlarında azalma olduğu; idiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon vaka sayısının da son dönemde kullanıma giren medikal tedavilerin etkileriyle azaldığı görülmektedir.

**TABLO 1: Akciğer transplantasyon endikasyonları.**

Hastalık	%
KOA	%34
İdiyopatik pulmoner fibrozis	%23,2
Kistik fibrozis	%16,7
Alfa-1 antitripsin eksikliği	%6,1
İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon	%3,1
Pulmoner fibrozis, diğer	%3,4
Bronşektazi	%2,8
Sarkoidoz	%2,5
Re-Transplant, bronşiolitis obliteransla	%1,5
Konnektif doku hastalığı	%1,2
Bronşiolitis obliterans, transplantasyondan bağımsız	%1
Lenfanjiomiyomatozis	%1,1
Re-Transplant, bronşiolitis obliterans olmaksızın	%1
Konjenital Kalp Hastalıkları	%0,9
Kanser	%0,1
Diğer	%1,4

Transplantasyon işleminin başarılı olabilmesi için uygun hasta seçimi önemlidir. Adayın transplant işlemi hakkında bilgili ve yaşam tarzını buna göre adapte eden, takip ve tedavilerini aksatmayacak özellikte olması gerekmektedir. Transplantasyonun primer hedefi sağkalım süresini uzatabilmektir. Bu nedenle hastaya uygun zamanda nakil yapılması önemlidir. Erken dönemde yapılan nakil hastanın yaşam süresini olumsuz yönde etkileyebileceğinden, altta yatan hastalıkların prognozlarını iyi bilmek ve mortalitenin arttığı durumları saptayabilmek önem taşımaktadır. Genel olarak olguların iki-üç yıllık sürede beklenen sağkalımları %50'nin altına düştüyse veya fonksiyonel sınıfları "New York Heart Association (NYHA)"a göre S"ınıf III veya IV olduysa, hastaların ilgili nakil merkezlerine refere edilmeleri önerilmektedir. Günümüzde aday seçiminde veya adayların transplantasyon merkezlerine yönlendirilmesinde en son 2006 yılında, ISHLT önderliğinde hazırlanan uluslararası kılavuz kullanılmaktadır.<sup>10</sup> Ülkeler veya transplantasyon merkezleri arasında, kendi deneyimleri ve yaklaşımları açısından, alınan kararlarda farklılıklar olabilmektedir. Bu çalışmada, akciğer nakli yapılan en sık dört hastalığa yeni literatürler eşliğinde değinilecektir.

## HASTA SEÇİMİNDE KESİN VE RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR

Akciğer transplantasyonu, önemli morbidite ve mortalite riski olan kompleks bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle tüm komorbid durumların saptanması ve kontrendikasyonların gözden geçirilmesi gerekmektedir. Son iki yılda cildin skuamoz veya bazal hücreli malignitesi dışında malignite varlığı, kesin kontrendikasyon oluşturmaktadır. Önceden başka bir malignite varlığında da genellikle kür sağlandıktan sonra hastalısız beş yıl geçmiş olması tercih edilmektedir. Tedavi edilemeyecek HIV, histolojik olarak karaciğer hasarlanması gösterilmiş hepatit B ve C gibi kronik enfeksiyon varlığı; diğer organ sistemlerinde tedavisi mümkün olmayan disfonksiyon varlığı; ciddi spinal veya göğüs duvarı deformitesi; tedavi ve takiplerine uyumsuz olmak, direnç göstermek; tedavi ve takipleri sırasında

sorun çıkmasına neden olabilecek ciddi psikiyatrik hastalık; sosyal destek yokluğu; sigara, alkol gibi madde bağımlılığı diğer kesin kontrendikasyonlardır. Madde bağımlılığından kurtulduktan sonra hastanın nakil açısından değerlendirilebilmesi için altı ay süre geçmesi gerekmektedir.<sup>10</sup> Akciğer dışında başka organ yetmezliğinin mevcut olduğu durumlarda; çok dikkatli seçilmiş olgularda kalp-akciğer, akciğer-böbrek, akciğer-karaciğer nakli birlikte yapılabilmektedir.

Komorbid durumların eşlik etmesi sonucunda optimal yaşam süresinin kısa saptanması nedeni ile alıcı yaşının 65'ten büyük olması rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.<sup>11</sup> Son yıllarda kronolojik yaştan ziyade hastanın genel durumunun dikkate alınmasıyla, nakil yapılan alıcıların yaşında artış olduğu görülmektedir. ISHLT verilerine göre 2011 yılında nakil yapılan olguların %13'ünü 65 yaş üzeri olgular oluşturmuştur.<sup>6</sup> Tek merkez tarafından yapılan, seçiminde özen gösterilmiş, 65 yaş ve üzeri 50 olgunun, bir ve üç yıllık posttransplant sağkalımlarının, 65 yaş altı hastalardan farklı olmadığı gösterilmiştir.<sup>12</sup> Amerika'nın geniş kapsamlı transplantasyon verilerine göre de, posttransplant 10 yıllık yaşam oranının 65 yaş ve üzeri olgularda %13, 50-64 yaş arasında %23, 50 yaşından küçük vakalarda ise %38 olduğu görülmektedir.<sup>13</sup>

Stabil olmayan veya kritik klinik durum varlığı (şok, extracorporeal membrane oxygenation, mekanik ventilasyon vb.), rehabilitasyon potansiyeli kötü, fonksiyonel durumu sınırlı hastalar; hava yolunun dirençli mikroorganizmalarla kolonize olması; beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olması; ciddi veya semptomatik osteoporoz diğer rölatif kontrendikasyonlardır. Terminal dönem organ hasarına yol açmamış diabetes mellitus, hipertansiyon, peptik ulkus veya gastroözofageal reflü, koroner arter hastalığı gibi hastalıklar transplantasyondan öncesinde tedavi edilebilirler.<sup>10</sup> Koroner arter hastalığı olan olgular transplantasyon öncesinde perkütan girişimle tedavi edilebileceği gibi, transplantasyon sırasında da bu olgulara baypas yapılabilmektedir.<sup>14</sup>

Nakil adayının belli düzeyde egzersiz ve rehabilitasyon yapabilme potansiyelinin olmasına dik-

kat edilmektedir. Fonksiyonel açıdan sınırlı olan olguların nakil öncesi dönemde pulmoner rehabilitasyon programlarına yönlendirilmesiyle belli standartlara ulaştırılması posttransplant dönem için önemlidir. Genellikle transplantasyon merkezleri tarafından adayın listeye alınabilmesi için altı dakika yürüme testinde en az 182 m yürümesi şartı aranmaktadır.<sup>15</sup> Ayrıca, obezite ve düşük vücut ağırlığının posttransplant mortalite üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> Transplantasyon öncesi dönemde mekanik ventilatör kullanımı posttransplant erken dönemde artmış mortalite için risk oluşturmaktadır. Mason ve ark.nın yapmış olduğu retrospektif çalışmada, bir yıllık ve iki yıllık sağkalım oranları sırasıyla; 586 ventilatör bağımlı hastada %62 ve %57; ventilatör desteği uygulanmayan hastalarda ise %79 ve %70 olarak saptanmıştır.<sup>17</sup> Mortalitenin yüksek olduğu bilinen bu hastaların nakil için çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Mekanik ventilatörlü hastalarda sepsis veya diğer organ hasarlarının olmaması gerekmektedir.

Kistik fibrozisli hastalarda yapılan çalışmalarda panrezistan *Pseudomonas aeruginosa* ile kolonizasyonun posttransplant dönemde kısa süreli sağkalımı önemli derecede etkilememesi nedeni ile; bu etken kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir.<sup>18-20</sup> *Burkholderia cepacia complex* ise çoğu merkez tarafından kesin kontrendikasyon olarak kabul edilirken, son yapılan çalışmalarda; posttransplant mortalitede *Burkholderia cenocepacia* ve *Burkholderia gladioli*'nin rolünün olduğu diğer genomvarların sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir.<sup>21,22</sup> Yine kistik fibrozisli hastaların neredeyse %50'sinde transplantasyon öncesi kültürlerinden *Aspergillus* izole edilmekte, posttransplant dönemde bronşiyal anastomozda *Aspergillus* enfeksiyon riskinin arttığı bilinmekle birlikte, transplantasyon için kontrendikasyon olmadığı düşünülmektedir.<sup>23,24</sup> Nontüberküloz mikobakteriler de olguların %20'sinde izole edilebilmekte ve bazı merkezler tarafından *Mycobacterium abscessus* rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.<sup>25</sup> Hastaların pretransplant dönemde belirli aralıklarla balgam kültürlerinin tekrarlanması, olası mikroorganizmanın bilinmesi ve post-

ransplant dönemde kullanılacak antibiyotiklerin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

## HASTALIKLARA GÖRE TRANSPLANTASYON ENDİKASYONLARI

### KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

KOAH, dünyada mortalitesi artan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Mortalitesi artarken, son yıllarda morbidite veya hastalık yükünü değerlendirmede kullanılan; erken ölümler ve sakatlık nedeni ile kaybedilen yıllar olarak tanımlanan "Disability Adjusted Life Years (DALY)" sıralamasında 2030 yılında 7. sıraya yükseleceği öngörülmektedir.<sup>26</sup> Dünya çapındaki akciğer nakli endikasyonları arasında hâlâ birinci sırada yer almaktadır. KOAH'lı bir hastanın nakil için yönlendirilmeden önce alabileceği maksimal bronkodilatatör tedaviyi almış, sigarayı bırakmış, pulmoner rehabilitasyon programına katılmış, uzun süreli oksijen tedavisi başlanmış ve uygunsa hastaya endoskopik veya cerrahi volüm azaltıcı girişimin gerçekleştirilmiş olması gerekmektedir. Bu uygulamalara rağmen hastalık progrese oluyorsa; olgu transplantasyon açısından değerlendirilmelidir. Genellikle yavaş progresyon gösteren bu hasta grubunda mortalite için risk faktörleri dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Ciddi semptomları olmasına rağmen sadece düşük FEV<sub>1</sub> değeri baz alınarak yapılan transplantasyonlarda sağkalım yararının olmadığı görülmüştür.<sup>27,28</sup> KOAH'lı hastalar hiperkapniye yol açan akut alevlenmeyle hastaneye yattığı takdirde iki yıllık sağkalım oranı %49'a düşerken; BODE indeksi 7-10 olan olgularda ise dört yılda mortalite oranı %80'e ulaşmaktadır.<sup>29,30</sup> ISHLT tarafından hazırlanan kılavuza göre BODE indeksi 5 olan hastaların transplantasyon merkezlerine yönlendirilmesi önerilmektedir. BODE indeksi 7-10 olan veya sayılacak nedenlerden en az birinin varlığı durumunda olgu transplantasyon adayıdır.<sup>30</sup> Bu kriterler arasında hiperkapnik (P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> >50 mmHg) solunum yetmezliğiyle seyreden alevlenme nedeni ile hastaneye yatış öyküsü, oksijen tedavisine rağmen pulmoner hipertansiyon ve/veya kor pulmonale varlığı; akciğer volüm azaltma girişimine artmış mortalite nedeni ile uygun olmayan, FEV<sub>1</sub> < %20 ya

da karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) < %20 olan veya amfizemde homojen dağılımın gözlemlendiği durumlar yer almaktadır.<sup>29,31,32</sup> Eskander ve ark., ağır KOAH'lı olgularda BODE indeksinin yaşam kalitesi için önemli prediktör olduğunu ve transplantasyonun yaşam kalitesinde dramatik düzelme sağladığını göstermişlerdir.<sup>33</sup> Transplantasyonun yaşam süresine katkısı sadece olgunun pretransplant durumuna bağlı değildir. Yapılan cerrahi uygulamanın da sağkalım üzerine etkisinin olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır. Çift akciğer nakli yapılan olgularda median yaşam süresi 6,41 yıl iken, tek akciğer nakli vakalarında 4,51 yıl olarak saptanmıştır.<sup>28</sup> Sağkalım üzerine etkisi nedeni ile özellikle genç yaşta KOAH'lı hastalarda çift taraflı akciğer naklinin tercih edilmesi önerilmektedir.

### İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS

Progresif seyreden bu hastalığın seyri farklı şekillerde olabilmektedir. Bazı olgularda kronik progresif seyir izlenirken, bazı hastalarda stabil bir dönemi takiben akut ani kötüleşme, bazılarında da çok hızlı progresyon görülebilmektedir.<sup>34</sup> Akciğer nakli endikasyonları arasında ikinci sırada yerini alan ve "usual interstitial pneumonia (UIP)" tanısı sonrası ortalama yaşam süresi 2,5-3,5 yıl olan bu hastalığın, diğer interstisyel akciğer hastalıklarından ayırımını yapmak önemlidir. "Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)" yavaş progresse olması nedeni ile uzun yaşam süresini beraberinde getirmektedir. Yapılan çalışmalarla alt tipi olan fibrotik NSIP'nin iki yıllık sağkalımlarının UIP'ye benzediği; tedaviye rağmen ciddi fonksiyonel kayıplar ile seyrettiği saptanmıştır.<sup>35,36</sup> Patolojik olarak UIP'li hastalarda fibroblast odak sayısı ne kadar fazla ise prognozun o kadar kötü olduğu bilinmektedir.<sup>37,38</sup> İPF'li hastalarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT)'de fibrozis derecesini saptamak için geliştirilen skorlama yöntemleri arasında minimal farklılıklar olsa da, yüksek fibrozis skoru ile prognoz arasında direkt korelasyon olduğu gösterilmiştir.<sup>39-41</sup> Bu hastalık grubundaki olgular bekleme listesinde en sık kaybedilen hastalardır. 2005 yılında Amerika'da kullanıma giren LAS sistemi ile bu olgular bekleme listesinde üst sıralara yerleşmiş ve bekleme listesindeki kayıplar

dramatik olarak azalmıştır.<sup>42</sup> Bu vakaların erken dönemde nakil merkezlerine bağlanması önemlidir. Bir olguya vital kapasitesinden bağımsız olarak histolojik veya radyolojik UIP; histolojik olarak fibrotik NSIP tanısı kondu ise olgu transplantasyon ünitesine yönlendirilmelidir. Uluslararası kılavuzda patolojik veya radyolojik UIP tanısı olan hastalar için aşağıdakilerin herhangi birinin varlığında transplantasyon önerilmektedir: DLCO'nun beklenene göre %39'dan düşük olması, altı aylık takipte zorlu vital kapasitede %10 veya daha fazla azalma olması, altı dakika yürüme testi sırasında oksijen saturasyonunun %88'in altına düşmesi, HRCT'de fibrozis skorunun 2'den büyük olması. Histolojik olarak fibrotik NSIP'li hastalarda ise DLCO beklenene göre %35'in altındaysa veya altı aylık takipte DLCO'da %15 veya FVC'de  $\geq$  %10 azalma olması durumunda transplantasyon önerilmektedir.

### KİSTİK FİBROZİS

Son 20 yılda, transplantasyonu da içeren tedavi ve yaklaşımdaki değişikliklerle ortalama yaşam süresinde artış saptanan, çocukluk ve gençlik çağının hastalığı olan kistik fibroziste; multisistemik tutulum, rezistan mikroorganizmalarla enfeksiyon ve psikososyal faktörler nedeni ile diğer hastalık gruplarından farklı durumlarla karşılaşabilmektedir. Tek-merkezli yapılan bir çalışmada, transplantasyon öncesi dönemde diyabetin olmadığı grupta mortalite oranı %6 iken, diyabeti olan kistik fibrozisli hastalarda mortalitenin %44'e ulaştığı görülmüştür.<sup>43</sup> FEV<sub>1</sub> değerinin beklenenin %30'un altında olması durumunda bu olgularda iki yıllık mortalite %50 olmaktadır. Özellikle 18 yaşın altında ve kadın olgularda prognoz hızla kötüleştiği ve mortalitenin daha da fazla olduğu bilinmektedir.<sup>44</sup> Bu olgulardaki en büyük problemlerden biri, enfeksiyon ve dirençli organizmalarla olan kolonizasyondur. Sepsis varlığı kesin kontrendikasyon iken, mekanik ventilatördeki hastalar için olgunun mekanik ventilatörden önce transplantasyon listesine alınmış olması durumunda, önemli organ disfonksiyonu yokluğunda ve olgu uzamış entübasyonu kabul etiyse nakil gündeme gelebilmektedir. Kistik fibrozisli hastalarda FEV<sub>1</sub> beklenenin %30'unun altındaysa veya FEV<sub>1</sub>'deki azalma hızlı seyredi-

yorsa; yoğun bakım yatışı gerektiren alevlenme veya antibiyotik gerektiren alevlenme sayısında artış varsa; dirençli ya da tekrarlayan pnömotoraks veya embolizasyona rağmen tekrarlayan hemoptizi varlığında olgular nakil yapılan merkezlere yönlendirilmelidir. Hipoksik solunum yetmezliği, hiperkapni veya pulmoner hipertansiyondan herhangi birinin varlığında olgular listeye alınmaktadır.

### İDİOPATİK PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Tedavi edilmediği takdirde median yaşam süresi 2,8 yıl olan bu hastalıkta, yaşam süresinin NYHA fonksiyonel sınıf ve sağ ventrikül fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir.<sup>45</sup> İntravenöz epoprostenol tedavisinin uygulanmasıyla beş yıllık sağkalım %29'dan %55'e çıkarken; olgu tedaviyle hâlâ fonksiyonel Sınıf III-IV olarak kalıyorsa üç yıllık sağkalım %33 iken tedaviye yanıt alınıyor, fonksiyonel Sınıf I-II'ye geriliyorsa sağkalım oranı %88'e yükselmektedir.<sup>46</sup> Son yıllarda geliştirilen yeni ilaçlar ve uygulanan kombinasyon tedavileri ile Amerika'nın verilerine göre yaşam süresinin iki katına ulaştığı,

ama hâlâ median yaşam süresinin 10 yıldan az olduğu saptanmıştır.<sup>47</sup> İPAH'lı hastalar tedavilerinden bağımsız olarak fonksiyonel Sınıf III-IV olduklarında veya prognozları hızlı seyrettiğinde akciğer transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir. Maksimal medikal tedaviye (intravenöz epoprostenol veya eş değeriyle, en az üç aylık tedavi) rağmen fonksiyonel Sınıf III ve IV'te kalma, altı dakika yürüme testinde azalma veya 350 m'den az yürüme, kardiyak indeksin 2 L/min/m<sup>2</sup>'nin altına düşmesi, sağ atriyum basıncının 15 mmHg'nin üstüne çıkması durumunda olgular nakil adayı olabilmektedir. Ayrıca, kullanılan LAS sisteminin bu olgu grubunda bekleme listesindeki mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir.<sup>48</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalarla, böbrek fonksiyonları, DLCO, portal hipertansiyon ve kalp hızının da beklenen sağkalımı belirlemede etken olduğu görülmüş ve prognozu belirlemeye yönelik yeni programlar geliştirilmiştir.<sup>49,50</sup>

Hastalıklara göre akciğer transplantasyonu kriterleri Tablo 2'de görülmektedir.

**TABLO 2:** Hastalıklara göre akciğer nakli kriterleri.

TABLO 2: Hastalıklara göre akciğer nakli kriterleri.	
<b>KOAH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ BODE indeksi 7-10 olan veya aşağıdakilerden en az birinin varlığı durumunda:</li> <li>■ Hiperkapnik (<math>P_aCO_2 &gt;50</math> mmHg) solunum yetmezliğiyle seyreden alevlenme nedeni ile hastaneye yatış öyküsü</li> <li>■ Oksijen tedavisine rağmen pulmoner hipertansiyon ve/veya kor pulmonale varlığı</li> <li>■ <math>FEV_1 &lt; \%20</math> ya da DLCO <math>&lt; \%20</math> veya amfizemde homojen dağılım</li> </ul>
<b>İPF</b>	<p>Patolojik veya radyolojik UIP tanısı alan olgularda aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ DLCO'da beklenene göre <math>&lt; \%39</math></li> <li>■ Altı aylık takipte FVC'de <math>\geq \%10</math> azalma</li> <li>■ Altı dakika yürüme testi sırasında oksijen satürasyonunun %88'in altına düşmesi</li> <li>■ HRCT'de fibrozis skoru <math>&gt;2</math></li> <li>■ Histolojik olarak fibrotik NSIP'li hastalarda DLCO beklenene göre %35'in altındaysa veya altı aylık takipte DLCO'da %15 veya FVC'de <math>\geq \%10</math> azalma olması</li> </ul>
<b>Kistik fibrozis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hipoksik solunum yetmezliği</li> <li>■ Hiperkapni</li> <li>■ Pulmoner hipertansiyon</li> </ul>
<b>İPAH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Maksimal medikal tedaviye (en az üç aylık tedavi) rağmen fonksiyonel Sınıf III ve IV'te kalma</li> <li>■ Altı dakika yürüme testinde azalma veya <math>&lt;350</math> metre yürüme</li> <li>■ Kardiyak indeksi <math>&lt;2</math> L/min/m<sup>2</sup></li> <li>■ Sağ atriyum basıncı <math>&gt;15</math> mmHg</li> </ul>

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis; İPAH: İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon.

## SONUÇ

Uygun kriterleri taşıyan hastaların, uygun zamanda transplantasyon listesine alınmaları ve bu zahmetli süreç için adaptasyonlarının sağlanması için nakil merkezlerine doğru zamanda yönlendirilmesi gerekmektedir. Olguların dikkatli seçilmesi, komplikasyonlar ve süreç hakkında bilgilendirmelerinin yapılması; klinik durumlarındaki herhangi bir deği-

şiklik varlığında nakil açısından tekrar değerlendirilebilecekleri, geçici veya kalıcı olarak nakil listelerinden çıkarılabilecekleri konusunda kendilerine ayrıntılı bilgi verilmesi önemlidir. Akciğer transplantasyonu uygun hastaya uygun zamanda yapıldığı takdirde, yaşam kalitesini arttırabilen ve yaşam süresine olumlu katkıları olan; öncesi ve sonrasında büyük emek ve iyi ekip çalışması gerektiren kompleks bir tedavi yöntemidir.

## KAYNAKLAR

- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML JR, Walker GR JR. Lung Homotransplantation in Man. *JAMA* 1963;186(12):1065-74.
- Wildevuur CR, Benfield JR. A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970;9(6):489-515.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306(10):557-64.
- Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med* 1986;314(18):1140-5.
- Cooper JD, Patterson GA, Grossman R, Maurer J. Double-lung transplant for advanced chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(2):303-7.
- Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation-introduction to the 2012 annual reports: new leadership, same vision. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(10):1045-51.
- Merlo CA, Orens JB. Candidate selection, overall results, and choosing the right operation. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(2):99-107.
- Russo MJ, Worku B, Iribarne A, Hong KN, Yang JA, Vigneswaran W, et al. Does lung allocation score maximize survival benefit from lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(5):1270-7.
- Yusen RD. Survival and quality of life of patients undergoing lung transplant. *Clin Chest Med* 2011;32(2):253-64.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(7):745-55.
- Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report--2005. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(8):956-67.
- Mahidhara R, Bastani S, Ross DJ, Saggarr R, Lynch J 3rd, Schnickel GT, et al. Lung transplantation in older patients? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135(2):412-20.
- Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, Kotloff R, Barr ML, Sweet S, et al. Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10(4 Pt 2):1047-68.
- Parekh K, Meyers BF, Patterson GA, Guthrie TJ, Trulock EP, Damiano RJ Jr, et al. Outcome of lung transplantation for patients requiring concomitant cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(3):859-63.
- Levine SM; Transplant/Immunology Network of the American College of Chest Physicians. A survey of clinical practice of lung transplantation in North America. *Chest* 2004;125(4):1224-38.
- Allen JG, Arnaoutakis GJ, Weiss ES, Merlo CA, Conte JV, Shah AS. The impact of recipient body mass index on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(9):1026-33.
- Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(3):765-73.
- De Soyza A, Archer L, Wardle J, Parry G, Dark JH, Gould K, et al. Pulmonary transplantation for cystic fibrosis: pre-transplant recipient characteristics in patients dying of peri-operative sepsis. *J Heart Lung Transplant* 2003;22(7):764-9.
- Aris RM, Gilligan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effects of pan-resistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1699-704.
- Dobbin C, Maley M, Harkness J, Benn R, Malouf M, Glanville A, et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J Hosp Infect* 2004;56(4):277-82.
- Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, Palmer SM, Davis RD, Woods CW, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant* 2008;8(5):1025-30.
- Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):363-71.
- Helmi M, Love RB, Welter D, Cornwell RD, Meyer KC. Aspergillus infection in lung transplant recipients with cystic fibrosis: risk factors and outcomes comparison to other types of transplant recipients. *Chest* 2003;123(3):800-8.
- Nunley DR, Ohori P, Grgurich WF, Iacono AT, Williams PA, Keenan RJ, et al. Pulmonary aspergillosis in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest* 1998;114(5):1321-9.
- Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, Hecker TM, Chang L, Rivera MP, et al. Non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax* 2006;61(6):507-13.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3(11):e442.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998;351(9095):24-7.
- Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugière O, Fournier M, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008;371(9614):744-51.

29. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
30. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
31. Egan TM, Bennett LE, Garrity ER, Grover FL, Ring WS, Robbins RC, et al. Predictors of death on the UNOS lung transplant waiting list: results of a multivariate analysis. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(2):242.
32. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al; National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348(21): 2059-73.
33. Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(12):1334-41.
34. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011; 140(1):221-9.
35. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(5):531-7.
36. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(6):639-44.
37. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(6):1025-32.
38. Nicholson AG, Fulford LG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The relationship between individual histologic features and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(2):173-7.
39. Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP 3rd, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1063-72.
40. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):488-93.
41. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(4):433-9.
42. Nathan SD, Shlobin OA, Ahmad S, Burton NA, Barnett SD, Edwards E. Comparison of wait times and mortality for idiopathic pulmonary fibrosis patients listed for single or bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(10):1165-71.
43. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, van Kessel DA, Lamers JW, Biesma DH, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med* 2012;29(8):e159-62.
44. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326(18): 1187-91.
45. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
46. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Hervé P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):780-8.
47. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from REVEAL. *Chest* 2012;142(2):448-56.
48. Chen H, Shiboski SC, Golden JA, Gould MK, Hays SR, Hoopes CW, et al. Impact of the lung allocation score on lung transplantation for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):468-74.
49. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012;141(2):354-62.
50. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010;122(2):164-72.