

Yedikule Organ Nakli Merkezinin erken dönem akciğer nakli sonuçları: Üç yıllık deneyimimiz

*Early period lung transplantation results of Yedikule Organ Transplantation Center:
our three-year experience*

Songül Büyükkale,¹ Necati Çıtak,¹ Özgür İşgörücü,¹ Cem Emrah Kalafat,¹ Yunus Aksoy,¹ Çağrı Cemaller,¹
Çiğdem Obuz,¹ Barış Açıkmeşe,² Ayşe Ulukol,³ Nur Dilek Bakan,² Adalet Demir,¹ Adnan Sayar¹

Yedikule Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

¹Göğüs Cerrahisi Kliniği, ²Göğüs Hastalıkları Kliniği, ³Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada akciğer nakli merkezimizin erken dönem akciğer nakli sonuçları sunuldu.

Çalışma planı: Mart 2012 - Şubat 2015 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Cerrahisi ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 29 hastaya (17 erkek, 12 kadın; ort. yaş 41.4±11.7 yıl; dağılım 19-59 yıl) yapılan 31 akciğer nakli (21 çift taraflı, 8 tek taraflı ve 2 tekrar nakil) retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Nakil endikasyonu hastaların dokuzunda bronşiektazi, sekizinde amfizem, altısında interstisyel pulmoner hastalık, ikisinde sarkoidoz, ikisinde akciğer nakli sonrası yaygın bronş darlığı ve dördünde diğer akciğer hastalıkları (alfa-1 antitripsin eksikliği, alveoler mikrolitiazis, tüberküloza ikincil haraplanmış akciğer, slikozis) idi. Hastaların nakil listesinde bekleme süresi ortalama 6.3±4.8 ay idi (dağılım 1-19 ay). Ameliyat sırası ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gereksinimi oranı %45.1 idi (n=14). İskemi süresi tek akciğer nakli için 342±79 dakika, çift akciğer nakli için 535±85.9 dakika idi. Ameliyat sırası mortalite görülmedi. Erken mortalite oranı %25.8 (n=8) idi. Erken mortaliteyi etkileyen tek faktör ameliyat sırası ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gereksinimi idi (göreceli olasılıklar oranı=16, %95 güven aralığı: 1.6-155, p=0.004). İskemi süresi hem tek hem çift akciğer nakilleri için erken mortalite görülme oranlarında daha uzun idi, ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, p=0.318 ve p=0.931). Medyan 16.1±11.9 aydır (dağılım 3-43 ay) takipte olan hastaların 18'i halen yaşamaktadır (%62). Bir yıllık genel sağkalım %59.2±9.6 iken erken mortaliteler çıkarıldıktan sonraki bir yıllık sağkalım %78.2±9.6 idi.

Sonuç: Akciğer nakli seçilmiş hastalarda önemli sağkalım oranları sağlanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Erken dönem sonuçlar; son evre akciğer hastalığı; akciğer nakli; morbidite; mortalite.

ABSTRACT

Background: This study aims to present the early period lung transplantation results of our lung transplantation center.

Methods: We retrospectively analyzed 31 lung transplantations (21 bilateral, 8 single-sided, and 2 retransplantations) performed on 29 patients (17 males, 12 females; mean age 41.4±11.7 years; range 19 to 59 years) in Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Hospital between March 2012 and February 2015.

Results: Of the patients, transplantation indications were bronchiectasis in nine, emphysema in eight, interstitial pulmonary disease in six, sarcoidosis in two, posttransplantation bronchial stenosis in two, and other lung diseases in four (alpha-1 antitrypsin deficiency, alveolar microlithiasis, destroyed lung due to tuberculosis, silicosis). Median waiting duration of patients in organ transplantation list was 6.3±4.8 months (range 1 to 9 month). Perioperative extracorporeal membrane oxygenation requirement rate was 45.1% (n=14). Ischemia time was 342±79 minutes for single lung transplantation and 535±85.9 minutes for bilateral lung transplantation. No perioperative mortality was observed. Early mortality rate was 25.8% (n=8). The only factor affecting early mortality was perioperative extracorporeal membrane oxygenation requirement (odds ratio=16, %95 confidence interval: 1.6-155, p=0.004). Ischemia time for both single and bilateral lung transplantations was longer in patients with early mortality; however, the difference was not statistically significant (p=0.318 and p=0.931, respectively). Of the patients, 18 are still alive who have been under follow-up since median 16.1±11.9 months (62%) (range 3 to 43 month). One-year overall survival rate was 59.2±9.6%, whereas one-year survival rate after exclusion of early mortalities was 78.2±9.6%.

Conclusion: Lung transplantation provides significant survival rates in selected patients.

Keywords: Early period results; end stage lung disease; lung transplantation; morbidity; mortality.



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2017.12582
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 17 Kasım 2015 Kabul tarihi: 23 Şubat 2016

Yazışma adresi: Dr. Necati Çıtak, Yedikule Göğüs Cerrahisi ve Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği, 34020 Zeytinburnu İstanbul, Türkiye. Tel: 0532 - 250 34 45 e-posta: necomomus@mynet.com

©2017 Telif hakkı, Türk Kalp Damar Cerrahisi Derneği'ne aittir.

Akciğer nakli günümüzde kanser olmayan son evre çeşitli akciğer hastalıklarında tedavi edici bir yöntem olmuştur.^[1-4] Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Topluluğu (International Society for Heart and Lung Transplantation - ISHLT) verilerine göre 2014 yılına kadar dünyada 45 binin üzerinde akciğer nakli yapılmıştır.^[5] Son 20 yılda ülkemizde solid organ nakillerindeki gelişmeler incelendiğinde akciğer naklinin göz ardı edildiği fark edilmektedir. Ülke genelinde son altı yılda yapılan solid organ nakillerinin %0.47'sini akciğer nakilleri oluşturmaktadır.^[6] Bir milyon kişi başına düşen akciğer nakli sayısı Avrupa genelinde yıllık 3.4, İskandinav Transplant gurubunda 5.5 iken ülkemizde bu sayı 0.42'de kalmıştır.^[6-8]

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1998'de Oto ve ark. tarafından büyük damar transpozisyonlu restriktif ventriküler septal defekti olan ve pulmoner hipertansiyon gelişmiş dokuz yaşındaki bir kız çocuğuna, ilk defa kalp-akciğer nakli gerçekleştirilmiştir.^[9] Hasta ameliyat sonrası ikinci ayında taburcu edilmiş ve dokuz ay yaşamıştır.^[10] Takip eden 10 yıllık süre içinde beşi kalp akciğer nakli olmak üzere dokuz akciğer nakil girişimi daha olmuş ancak tam bir başarı elde edilememiştir.^[11-13] Sonrasında Süreyyapaşa Akciğer Transplantasyon Çalışma Grubu tarafından silikozis nedeni ile terminal evrede olan 34 yaşında bir erkek hastaya tek (sol taraf) akciğer nakli yapıldığı ve ameliyat sonrası dönemi komplikasyonsuz geçirdiği, 21 aylık sağkalım bildirilmiştir.^[14]

Ancak şimdiye kadar ülkemizden ulusal olarak akciğer nakli ile ilgili uzun dönem sonuçlar ve geniş seriler yayınlanmamıştır. Biz bu çalışmamızda hem ülkemizdeki ilk uzun dönem sonuçları vermeyi hem de akciğer naklinde merkezimizin ilk sonuçlarını sunmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Mart 2012 - Şubat 2015 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Cerrahisi ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 29 hastaya (17 erkek, 12 kadın; ort. yaş 41.4±11.7 yıl; dağılım 19-59 yıl) yapılan 31 akciğer nakli [21 çift taraflı (%67.7), 8 tek taraflı (%25.8) ve 2 tekrar nakil (%6.4)] retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi.

Yedikule akciğer nakli programında akciğer nakli aday adayları geri dönüşümsüz, progresif olarak ilerleyen ve 24 aydan kısa yaşam beklentisi kalmış son dönem kronik akciğer hastalığı olan hastalardan oluşmakta idi. Aday adaylarının hastalıklarının diğer medikal ve cerrahi tedavilere dirençli olması gerekmektedir. Tüm aday adaylar solunum yetmezliği nedeniyle merkezimize

yönlendirilmiş ve de uzun süredir oksijen tedavisi alan hastalardan oluşmakta idi.

Aday adayları merkezimizde başvuru, ayaktan ve yatarak tarama aşaması, son değerlendirme safhalarından geçmekte ve sonrasında tüm bu değerlendirmeler ışığında multidisipliner konseyde görüşülmektedir (Tablo 1 ve 2).

Merkezimizde adaylar ISHLT tarafından 2006 yılında yayınlanan hasta seçim kriterleri rehberine göre,^[5] her hastalığa özgü olmak üzere ayrı ayrı, belirlenmektedir (Tablo 3).

Merkezimizde nakil bekleme listesindeki hastalar rutin olarak aktif pulmoner rehabilitasyon programına alınır. Ancak hastada primer pulmoner hipertansiyon var ise, böyle hastalarda egzersiz ile birlikte ani ölüm gerçekleşebileceği için, bu hastalar rehabilitasyon programına alınmazlar.

Donör ve alıcı belirleme süreci

Akciğer nakli için standart donör kriterleri (genel organ donör kriterlerine ek olarak) şu şekilde belirlenmiştir: (i) %100 oksijen solutulduğunda (yani $FiO_2=1$) pozitif end ekspiratuar basınç (PEEP) 5 cm H_2O ile, arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) >300 mmHg olması, (ii) akciğer grafisinin temiz olması ve aspirasyonda sekresyonun olmaması, (iii) sepsis olmaması, (iv) akciğer hastalığı ve sigara kullanım öyküsünün olmaması veya 20 paket/yıldan az olması, (v) 55 yaşından genç olma, (vi) anlamlı düzeyde göğüs travması olmaması^[5]

Alıcılar öncelikle kan grubu olmak üzere hastanın mevcut durumu, boyut uyumu ve bekleme listesinde geçirdiği süre göz önünde bulundurularak seçilir.

Cerrahi teknik

Uygun donör seçimi ve çıkarım tekniği (harvest) literatürde belirtildiği şekilde yapılmaktadır.^[15,16] Çıkarım sırasında donör akciğeri düşük potasyum dekstran solüsyonu (Perfadex®, Vitrolife, Göteborg, İsveç) ile antegrad olarak yıkanır.

Sırtüstü pozisyonda yatan hasta çift lümenli endotrakeal tüp ile entübe edilir. Santral venöz basınç (CVP) kateteri, Swan Ganz kateteri ile pulmoner basınç görüntülemesi ve arteriyel kanülasyon uygulanır. Hastanın kardiyak durumunun değerlendirilmesi için transözofageal ekokardiyografi (TEE) yapılır.

Merkezimizde hem tek hem de çift akciğer nakli için kas ve sinir koruyucu anterior torakotomi uygulanmaktadır.^[17] Çift taraflı nakillerde önce pulmoner arter perfüzyonu az olan taraftan başlamak üzere ardışık olarak 4. veya 5. kaburgalar arası alandan anterior

Tablo 1. Standart incelemeler

| | | |
|---------------------------|---|--|
| Kan testleri | Tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler Kan şekeri, kalsiyum ve magnezyum koagülasyon ve kan grubu | Karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri Lipid profili HLA durumu |
| Radyolojik değerlendirme | Akciğer grafisi ve toraks BT Abdominal BT ve USG | Ventilasyon ve perfüzyon sintigrafisi Sinüs BT (kistik fibroziste) |
| Fonksiyonel değerlendirme | Akciğer fonksiyonu • Spirometri, akciğer volümleri ve difüzyon • Maksimal inspiratuar ve ekspiratuar basınç • Arter kan gazı • 6 dk yürüme/3 dk basamak testi Kemik dansitometrisi | Kardiyak fonksiyonu EKG Ekokardiyografi Kardiyak kateterizasyonu |
| Enfeksiyon incelemesi | Balgam kültürü ve mikroskopisi Tüberkülin deri testi HIV, HBV ve HCV serolojisi | CMV ve EBV serolojisi <i>Chlamydia pneumoniae</i> serolojisi Varicella zoster serolojisi |
| Malignansi incelemesi | Balgam sitolojisi PSA veya mamografi | PET/BT (şüphe yüksek ise) Papanicolau smear |
| Otoimmün araştırma | ANA ENA | Romatoid faktör ANCA |
| Konsültasyon | Dental Gastroenteroji Dermatoloji | Psikiyatri ve Sosyal Hizmetler Diyetisyen Fizyoterapi |

HLA: Human lökosit antijen; BT: Bilgisayarlı tomografi; USG: Ultrasonografi; EKG: Elektrokardiyogram; HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü; HBV: Hepatitis B virüsü; HCV: Hepatitis C virüsü; CMV: Sitomegalovirüs; EBV: Epstein-Barr virüsü; PSA: Prostat spesifik antijen; PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi/ablisayarlı tomografi; ANA: Anti nükleer antikor; ENA: Edilebilir nükleer antijen; ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor.

torakotomi uygulanmaktadır. Alıcı pnömonektomisi uygulanır iken arka masada 'back table' donörden alınan akciğer hazırlandı. Sonrasında nakledilecek taraf düşük potasyum dekstran solüsyonu (Perfadex®, Vitrolife, Göteborg, İsveç) ile retrograd olarak yıkandı. Ardından önce bronş, sonrasında atriyum ve pulmoner arter anastomozu sırasıyla yapıldı.

Anastomozun posterior duvarı (membranöz kısım) emilebilir 4/0 polidioksan (Pedesente®, Doğan, İstanbul, Türkiye) ile devamlı, anterior kısmı (kıkırdak kısım) ise 3/0 polidioksan (Pedesente®, Doğan, İstanbul, Türkiye) ile tek tek dikildi.^[18] Anastomoz sonrası orotrakeal entübasyon tüpünden fiberoptik bronkoskopi yapılarak hem bronş içi

temizlik hem de anastomozun durumu kontrol edildi. Anastomoz hattına canlı veya serbest herhangi bir destek getirilmedi.

Sonrasında atriyum anastomozu çift iğneli 4/0 poliprolen (Propilen®, Doğan, İstanbul, Türkiye) ile devamlı sütür tekniği kullanılarak yapıldı. Ardından pulmoner arter anastomozu çift iğneli 5/0 poliprolen (Propilen®, Doğan, İstanbul, Türkiye) ile devamlı sütür tekniği kullanılarak yapıldı. Her iki anastomoz tamamlandıktan sonra retro ve antegrad yıkama ile kontrollü reperfüzyon başlandı. Perfüzyona başlanırken klempin kademeli olarak açılmasına özen gösterildi. Böylelikle olası reperfüzyon ödeminde azalma

Tablo 2. Mortalite ve morbiditeyi artıran eşlik eden önemli hastalıklar

| | |
|---|-------------------------------|
| Doğuştan kalp hastalıkları | Primer pulmoner hipertansiyon |
| Mekanik ventilasyon bağımlılığı | Obezite veya kaşeksi |
| Hastane veya yoğun bakım ünitesi yatışı | Sarkoidozis |

Tablo 3. Akciğer nakli için merkezimizde kullanılan kesin ve göreceli kontrendikasyonlar

| Kesin | Göreceli |
|---|---|
| Son iki yıl içinde malignite (bazal hücreli kanser hariç) | 65 yaşından büyük olma |
| Diğer organ sistemlerinin tedavi edilemez hastalıkları | Şokta olma |
| Tedavi edilemez ekstrapulmoner hastalıklar (HBV, HCV, HIV) | Mekanik ventilasyon veya ECMO desteği |
| Ciddi göğüs duvarı deformitesi | Rehabilitasyona engel durum varlığı |
| Medikal tedaviye uyumsuzluk | Yüksek virülan organizma ile kolonizasyon |
| Tedavi edilemez psikiyatrik bozukluk | Vücut kütle indeksi >30 kg/m ² |
| Sosyal desteğin olmaması | Ciddi osteoporoz |
| Son altı ayda madde kullanımı (alkol, sigara, uyuşturucu madde) | |

HBV: Hepatitis B virüsü; HCV: Hepatitis C virüsü; HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü; ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu.

olduğu düşünüldü. Sonrasında hastanın çift lümenli entübasyon tüpü ameliyathanede tek lümene geçilerek hasta entübe halde akciğer nakli yoğun bakım ünitesine alınır.

Eğer boyut uyumsuzluğu var ve bu uyumsuzluk çok fazla ise arka masada öncelikle sağda orta lobektomi solda ise üst lobektomi yapıldı. Ancak boyut uyumsuzluğu çok fazla değil ise nakil gerçekleştirildikten sonra kama (wedge) rezeksiyon uygulandı.

Ameliyat sırası veya ameliyat sonrası (ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) kullanımı)

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu verici ve alıcıya bağlı etmenlere göre kullanılmaktadır. Bu durumlar; (i) solunumsal veya hemodinamik instabilite, (ii) ameliyat öncesi pulmoner arter basıncı yüksek olan yüksek riskli hastalar, gibi durumlardır. Merkezimizde ECMO periferik olarak inguinal bölgeden veno-arteriyel biçimde uygulandı.

İmmünesüpresif terapi

Hastalara nakilden iki saat önce 20 mg ve nakil sonrası dördüncü gün 20 mg intravenöz basiliximab ve nakil sonrası düzenli şekilde siklosporin (veya takrolimus), mikofenolat mofetil (MMF) ve metilprednizolon içeren üçlü immünesüpresif terapi verildi. Ayrıca pneumosistis carini (jiroveci), sitomegalovirus (CMV) ve fungal enfeksiyonlara karşı profilaksi uygulandı. Metilprednizolonun ilk dozu intravenöz olarak reperfüzyon başlamadan önce her akciğer için 500 mg şeklinde verilmekte sonrasında ilk iki gün 4x125 mg, takip eden iki gün 2x125 mg ve takip eden günlerde de 0.5 mg/kg/gün şeklinde devam edildi. Tüm hastalara rutin olarak piperasilin/tazobaktam ile antibiyotik profilaksisi başlandı

ve ayrıca alıcının ameliyat öncesi örnekleri ve de implantasyondan önce vericinin bronşundan alınan örnekler göre de antibiyotikler eklendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmamızda yaş, cinsiyet, altta yatan son dönem akciğer hastalığı, bekleme süresi, ameliyat öncesi birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁) değeri, ECMO ihtiyacı olup olmadığı, iskemi zamanı, ekstübasyon süresi, yoğun bakım yatış günü gibi sağkalım ve erken mortaliteye etkisi olan faktörler analiz edildi. Erken mortalite nakil sonrası ilk 30 günde olan veya hastaneden çıkmadan olan mortalite olarak kabul edildi. Sağkalım analizi hem tüm hastalar hem de erken mortaliteler çıkarıldıktan sonra Kaplan-Meier ile yapıldı. Sağkalım karşılaştırmasında log-rank testi kullanıldı. Diğer karşılaştırmalarda Student t-test ve ki-kare testi kullanıldı. Eğer grup sayısı değerlendirme için az ise Fisherin kesin testi kullanıldı. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar, demografik özellikleri ve takip durumları Tablo 4'de verilmiştir. Akciğer nakli için endikasyon dokuz hastada bronşiektazi, sekiz hastada amfizem, altı hastada interstisyel pulmoner hastalık (üçünde diffüz interstisyel akciğer hastalığı, ikisinde fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni, birinde sistemik skleroza bağlı pulmoner fibrozis), iki hastada sarkoidoz ve dört hastada diğer akciğer hastalıkları (alfa-1 antitripsin eksikliği, alveoler mikrolitiazis, tüberküloza ikincil haraplanmış akciğer, slikozis) idi. Bronşiektazi (Olgu 10) ve amfizem (Olgu 25) nedeni ile nakil yapılan iki hastaya ise takipte yaygın bronşiyal darlık gelişmesi üzerine tekrar nakil yapıldı.

Hastaların üçüne daha önceden torakotomi ile açık akciğer biyopsisi yapılmış idi. İki hastaya iki taraflı pnömotoraks nedeni ile tüp torakostomi uygulanmış idi.

Hastaların nakil öncesi FEV₁, zorlu vital kapasite (FVC) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ortalamaları Tablo 5'de verilmiştir. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi 22 hastaya yaptırılabilmiş idi. Testin yapılabilmesi için bile kısa süreli oksijen desteğinden ayrılmadıkları için kalan yedi hastaya DLCO yapılamamış idi.

Ameliyat öncesi kardiyak kateterizasyonda pulmoner arter sistolik basıncı 50.7±16.9 mmHg (dağılım, 27-93 mmHg) ve pulmoner arter ortalama basıncı 32.0±11.4 mmHg (dağılım, 10-55 mmHg) olarak hesaplandı. Hastaların altı dakika yürüme testine başlangıç satürasyonları %94.2±3.9 iken bitiş satürasyonları %84.5±8.5 idi ve düşüş yüzdesi %10.5±6.5 olarak hesaplandı.

Yaş ortalamaları 33.6±12.8 olan donörlerin 19'u erkek 12'si kadın idi. PaO₂ ortalamaları 474.2±71.8 mmHg idi. Ventilasyon süresi 2.9±1.7 gün (dağılım, 1-7) olan donörlerin sıklıkla kraniyal hadise sonrasında beyin ölümleri gerçekleşmiş idi. On üçünde sigara içme öyküsü var iken 18'inin sigara öyküsü yok idi. Alıcılar ile 22 donör ABO idantik iken 25 donör rH idantik idi.

Alıcıların nakil listesinde bekleme süreleri ortalama 6.3±4.8 ay idi. Tek akciğer iskemi süresi 342.7±79.4 dakika (dağılım, 219-606 dk) iken çift akciğer iskemi süresi 535.0±85.9 dakika (dağılım, 405-751 dk) idi. Taraf olarak iskemi sürelerine bakıldığında sağ akciğer iskemi süresi ortalama 307.0±108.2 dakika iken sol akciğer iskemi süresi 273.3±79.2 idi. Hastaların nakil için ameliyathanede kalma süreleri ortalama 12.2±2.4 saat idi.

Boyut uyumsuzluğu nedeni ile 10 hastada (%32.2) boyutlandırma yapıldı. Bu seride hastaların ikisine sağ orta lobektomi uygulanır iken yedi hastada kama rezeksiyon uygulandı (Olgu 18 ve 24). Bir hastada toraks kavitesi çok küçüldüğü için iki taraflı diyafragma plikasyonu uygulandı (Olgu 23). Aynı hastaya arka masada sol üst lobektomi ve sağ orta lobektomi yapıldıktan sonra sol lobar olmak üzere iki taraflı nakil yapıldı. Bir hastada ise sol diyafragma hernisi vardı. Bu hastaya nakil yapılmadan önce eş seansta laparotomi ile omentum ve ince bağırsaklar batına çekildi ve herni prolen mesh ile onarıldı (Olgu 19).

On dört hastada (%45.1) ECMO gerekli oldu. Kardiyopulmoner baypas hiçbir hastada gerekli olmadı. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu gereksinimini etkileyen faktörler pulmoner arter sistolik

basıncının yüksek olması (60.1±19.5 mmHg'ya karşılık 39.2±10.5 mmHg, p=0.008) ve pulmoner arter ortalama basıncının yüksek olması (43.6±10.5 mmHg'ya karşılık 26.1±8.6 mmHg, p=0.001) idi.

Ameliyat sırası mortalite olmadı. Erken mortalite ise sekiz hastada (%25.8) gelişti. Yaşın (p=0.909), hastalık tipinin (p=0.636), bekleme süresinin (p=0.121), FEV₁'in (p=0.444), pulmoner arter sistolik basıncının (p=0.268), pulmoner arter ortalama basıncının (p=0.685), tek taraflı veya iki taraflı nakil uygulanmasının (p=0.724), akciğer iskemi süresinin (p=0.318), ameliyathanede kalış süresinin (p=0.260), donör PaO₂ değerinin (p=0.265) ve donör ventilasyon gününün (p=0.272) erken mortaliteye etkisi yok iken erken mortaliteyi etkileyen tek bağımsız risk faktörü ECMO uygulanması idi (p=0.004). Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu uygulananlarda erken mortalite %50 (n=7) iken uygulanmayanlarda bu oran %5.8 (n=1) idi (Odds ratio = 16, %95 CI: 1.6-155).

Hastaların mekanik ventilasyonda kalış süresi ortalama 5.1±3.9 gün (dağılım, 1-17 gün) iken yoğun bakım ünitesinde kalış süresi 14.0±19.3 gün (dağılım, 1-112 gün) idi.

Nakil sonrası primer greft disfonksiyonu (PGD) sekiz hastada (%25.8) gerçekleşti. Hastaların ikisinde reperfüzyon sonrası ilk altı saat içinde (T₀) evre 0 PGD gelişirken altısında reperfüzyon sonrası ilk altı saat içinde (T₀) evre 3 PGD gelişti. Primer greft disfonksiyonunda ana tedavi stratejimiz destek tedavisi oldu. Tüm hastalara akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınma ve 10-20 ppm dozunda inhale nitrik oksit uygulandı. Bu tedaviye rağmen hipokseminin düzeltilemediği ve derinleştiği iki hastada veno-venöz ECMO desteği uygulandı.

Takipte 11 hastada 21 akut rejeksiyon (AR) gelişti. Akut rejeksiyon epizodlarının dokuzu evre A1 iken 12'si evre A2 düzeyinde idi. Hiçbir hastada evre A3 rejeksiyon izlenmedi. Üç hasta üç kez, dört hasta iki kez ve dört hastada bir kez AR epizodu gelişti.

Nakil sonrası 12 hastada (%38.7) havayolu komplikasyonları görüldü. Dokuz hastada bronşiyal darlık (birinde anastomoz hattından uzak alanda segment düzeyinde), iki hastada bronşiyal ayrılma ve bir hastada bronşiyal torsiyon gelişti. Darlık gelişen hastaların beşine rijid bronkoskopi ile balon dilatasyon uygulandı. Bir hastaya metalik stent uygulandı. Bir hastada intermedier bronşun tamamen kapanması nedeniyle iki taraflı akciğer naklinden dokuz ay sonra sağ alt bilobektomi uygulandı (Olgu 12). Diğer iki hastada ise bronşiyal darlığın ileri düzeyde ve yaygın olması, balon dilatasyona yanıt alınmaması ve de solunum yetmezliğinin

Tablo 4. Hastalar, demografik özellikleri ve takip durumları

| Olgu no. | Tarih | Yaş/cinsiyet | Hastalık | Bekleme süresi (ay) | FEV ₁ | Pulmoner arter sistolik ve ortalama basınçları (mmHg) | ECMO gerekti mi? | Taraf | İskemi zamanı (dk) | Takip durumu (ay) |
|----------|-------|--------------|------------------------|---------------------|------------------|---|------------------|-------|--------------------|--------------------|
| 1 | 03/12 | 26/E | A1AT | 8 | 1.3 | 47/32 | Hayır | Tek | 302 | Sağ-43 |
| 2 | 04/12 | 49/K | Sarkoidozis | 9 | 1.4 | 51/27 | Hayır | Tek | 363 | Sağ-42 |
| 3 | 04/12 | 59/E | Amfizem | 2 | 0.7 | 54/33 | Hayır | Tek | 303 | 3. ay kaybedildi |
| 4 | 05/12 | 31/E | Bronşiektazi | 10 | 0.6 | 36/25 | Hayır | Çift | 435 | Sağ-41 |
| 5 | 05/12 | 37/E | İAH | 6 | 0.7 | 82/48 | Evet | Çift | 476 | 13. gün kaybedildi |
| 6 | 06/12 | 55/E | Amfizem | 1 | 0.8 | 27/23 | Hayır | Çift | 538 | 8. ay kaybedildi |
| 7 | 09/12 | 31/E | İAH | 3 | 1.3 | 37/17 | Hayır | Tek | 266 | Sağ-40 |
| 8 | 11/12 | 42/E | Sarkoidozis | 10 | 1.7 | 60/41 | Evet | Tek | 465 | 1.gün kaybedildi |
| 9 | 12/12 | 50/E | Amfizem | 1 | 0.5 | 91/52 | Evet | Çift | 566 | Sağ-34 |
| 10 | 01/13 | 31/K | Bronşiektazi | 3 | 0.8 | 55/36 | Evet | Çift | 428 | Sağ-33* |
| 11 | 03/13 | 45/K | Bronşiektazi | 8 | 0.9 | 93/55 | Evet | Çift | 611 | 17. gün kaybedildi |
| 12 | 03/13 | 19/K | Bronşiektazi | 4 | 0.5 | 60/51 | Evet | Çift | 502 | Sağ-31 |
| 13 | 04/13 | 56/K | İAH | 3 | 0.7 | 36/21 | Hayır | Çift | 405 | Sağ-30 |
| 14 | 04/13 | 28/K | Bronşiektazi | 5 | 0.5 | 66/45 | Evet | Çift | 481 | Sağ-30 |
| 15 | 04/13 | 49/E | Pulmoner fibrozis† | 4 | 0.9 | 36/24 | Evet | Çift | 495 | 65. gün kaybedildi |
| 16 | 04/13 | 31/E | Alveoler mikrolitiazis | 9 | 0.7 | 40/10 | Hayır | Tek | 342 | 8. gün kaybedildi |
| 17 | 11/13 | 46/K | Bronşiektazi | 8 | 0.8 | 50/22 | Hayır | Çift | 501 | Sağ-23 |
| 18 | 01/14 | 30/E | Haraplanmış Akciğer‡ | 19 | 0.7 | 38/22 | Evet | Çift | 626 | 17. gün kaybedildi |
| 19 | 04/14 | 53/E | Amfizem | 3 | 0.7 | 45/23 | Hayır | Çift | 599 | Sağ-18 |
| 20 | 04/14 | 54/E | Amfizem | 14 | 0.7 | 70/40 | Hayır | Çift | 563 | Sağ-18 |
| 21 | 04/14 | 52/K | Amfizem | 6 | 0.6 | 50/35 | Evet | Çift | 483 | 17. gün kaybedildi |
| 22 | 05/14 | 36/K | Bronşiektazi | 1 | 1.4 | 53/46 | Hayır | Çift | 647 | Sağ-16 |
| 23 | 05/14 | 33/E | Fibrotik NSIP | 5 | 0.7 | 48/30 | Evet | Çift | 751 | 6. ay kaybedildi |
| 24 | 07/14 | 52/K | Fibrotik NSIP | 1 | 1.2 | 38/25 | Hayır | Çift | 549 | Sağ-15 |
| 25 | 07/14 | 55/E | Amfizem | 1 | 0.6 | 30/26 | Hayır | Çift | 421 | 6. ay kaybedildi* |
| 26 | 10/14 | 21/K | Bronşiektazi | 8 | | 40/28 | Hayır | Çift | 586 | Sağ-12 |
| 27 | 10/14 | 52/E | Amfizem ve A1AT | 6 | 0.7 | 45/20 | Hayır | Tek | 243 | Sağ-12 |
| 28 | 01/15 | 44/E | Silikoze | 19 | 0.6 | 50/34 | Evet | Tek | 606 | Sağ-9 |
| 29 | 02/15 | 31/K | Bronşiektazi | 8 | 0.4 | 41/37 | Evet | Çift | 576 | Sağ-8 |

* Bu olgulara takipte bronşiyal darlık gelişmesi üzerine tekrar nakil yapıldı; † Sistemik skleroza bağlı olarak gelişmişti; ‡ Tüberküloza bağlı olarak gelişmişti; A1AT: Alfa-1 antripsin eksikliği; İAH: İnterstitiyel akciğer hastalığı; NSIP: Non-spesifik interstitiyel pnömoni.

Hastaların ölüm nedeni; Olgu 11 ve 16: Pulmoner emboli; Olgu 8: Erken primer greft disfonksiyonu; Olgu 15: Pseudomonas aeruginosa septisemisi; Olgu 5: Nakil sonrası intermedier bronş torsiyonuna bağlı akciğer gangreni, bu hastaya alt bilobektomi uygulandı ancak hasta ameliyat sonrası kaybedildi; Olgu 18: ECMO kateteri yerleştirilmesi sonrası distal femoral arter embolisi ile beraber olan böbrek yetmezliği; Olgu 21: Böbrek yetmezliği ile beraber ARDS; Olgu 25 tekrar nakil sonrası miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği idi.

ilerlemesi nedeni ile birine (Olgu 10) ilk nakilden bir yıl, diğerine (Olgu 25) yedi ay sonra yeniden akciğer nakli uygulandı. Bronşiyal ayrılma gözlenen hastalarda konservatif kalındı ve takipte hastalarda bir sorun gelişmedi. Bronşiyal torsiyon gelişen hastaya retoraktomi ve alt bilobektomi uygulandı ancak hasta ameliyat sonrası kaybedildi (Olgu 5).

Erken mortalite gelişmeyen 21 hasta ortalama 16.1±11.9 ay takip edildi. Şu an yaşayan 18 hasta (%62) var iken takipte üç hasta kaybedildi (3, 6. ve 8. ayda). Yapılan sağkalım analizine göre genel bir yıllık sağkalım %59.2±9.6 ve erken mortaliteler çıkarıldıktan sonraki bir yıllık sağkalım %78.2±9.6 olarak hesaplandı (Şekil 1 ve 2).

Tablo 5. Olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ortalama birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, zorlu vital kapasite ve karbonmonoksit difüzyon kapasiteleri ve bunların tahmini yüzdeleri

| | Ameliyat öncesi | 3. Ay | 6. Ay | 9. Ay | 12. Ay | 18. Ay | 2. Yıl | 3. Yıl |
|--------------------------|-----------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| FEV ₁ (litre) | 0.82 | 1.67 | 1.80 | 1.98 | 2.14 | 2.27 | 2.17 | 2.01 |
| FEV ₁ (%) | 24.1 | 55.0 | 59.3 | 66.4 | 69.3 | 75.7 | 69.7 | 60.2 |
| FVC (litre) | 1.25 | 2.03 | 2.17 | 2.35 | 2.63 | 2.84 | 2.80 | 2.95 |
| FVC (%) | 33.3 | 54.9 | 59.4 | 65.4 | 71.8 | 78.9 | 74.8 | 72.0 |
| DLCO (mL/mmHg/dk) | 10.8 | 15.6 | 13.6 | 15.8 | 15.0 | 16.0 | 15.8 | 17.7 |
| DLCO (%) | 38.5 | 57.4 | 54.9 | 58.6 | 54.3 | 58.7 | 57.6 | 58.2 |

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm; FVC: Zorlu vital kapasite; DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi.

Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu uygulanmayan hastaların sağkalımlarının uygulananlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptandı (ortalama 28.2'ye karşın 12.4 ay, p=0.05). Ancak nakil tipinin (p=0.774) veya hastalık tipinin (p=0.840) sağkalıma etkisinin olmadığı görüldü.

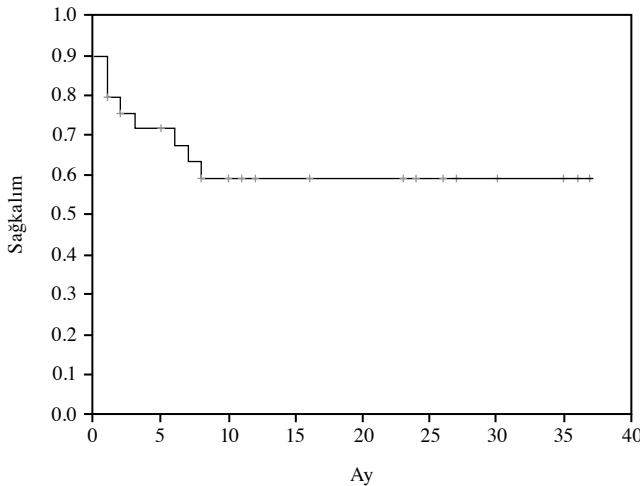
Nakil sonrası 3. ayda FEV₁, FVC ve DLCO'nun arttığı ve de sonrasında benzer düzeylerde sabitlendiği gözlemlendi (Tablo 5, Şekil 3a-c).

TARTIŞMA

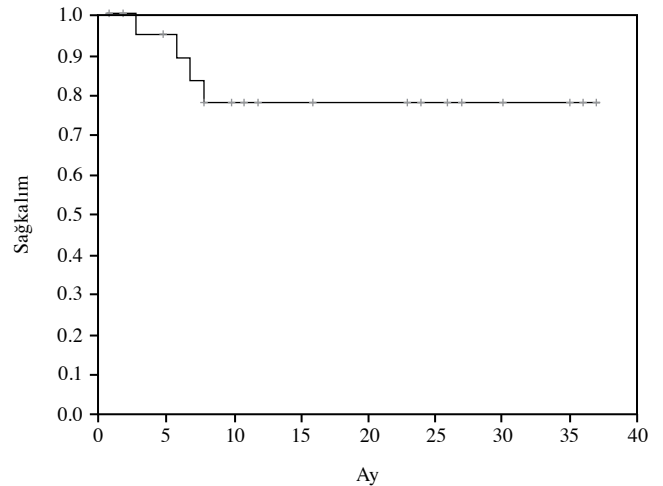
Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı ve Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı verilerine göre bugüne kadar ülkemizde 130 akciğer nakli yapılmıştır.^[6] 2011 yılında ülkemizde beş akciğer nakli yapılır iken bu sayı 2012 yılında 25'e, 2013 yılında 32'ye ve 2014 yılında 33'e yükselmiştir.^[6] Ancak şimdiye kadar ilk sonuçlar ve uzun dönem takipler henüz yayınlanmamıştır. Bu çalışma ulusal literatürde

akciğer nakli ile ilgili bilinen ilk hasta serisini ve uzun dönem sonuçları içermektedir.

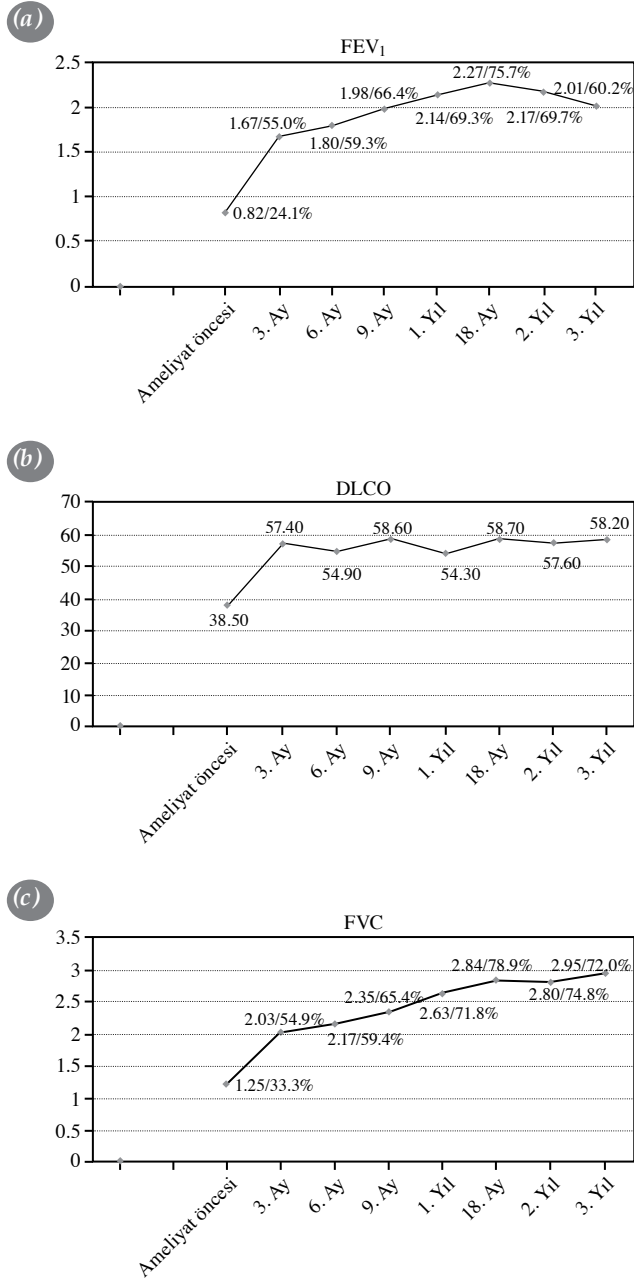
Dünyada akciğer nakli, özellikle 1980'lerin başında siklosporinin bulunması ile birlikte, başarılı sonuçlar ile uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde birçok nakil grubu tarafından iyi uzun dönem sonuçlar verilebilmektedir.^[5] Şu an için mevcut sonuçlarımızı uluslararası bu çalışmalar ile karşılaştırma imkanımız yoktur. Ancak iyi uzun dönem sonuçlara sahip nakil gruplarının ilk sonuçları ile bizim ilk sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda benzer sonuçlar olduğunu görmekteyiz. Örneğin günümüzde Avrupa'da akciğer nakli konusunda söz sahibi olan Leuven akciğer nakil grubunun ilk 12 hastayı yayınladıkları çalışmalarında erken mortalitenin %30 ve bir yıllık sağkalımın %50 olduğu görülmektedir.^[19] Amerika'da Toronto grubunun sekiz yılı kapsayan ve 90 akciğer naklinin incelendiği çalışmalarında ise mortalite %17 iken bir yıllık sağkalım tek akciğer nakli yapılan hastalarda %62, çift akciğer nakli



Şekil 1. Genel sağkalım analizi.



Şekil 2. Erken mortaliteler çıkarıldıktan sonraki sağkalım analizi.



Şekil 3. Olguların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası (a) ortalama birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), (b) karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), (c) zorlu vital kapasite (FVC)'leri ve bunların tahmini yüzdeleri.

yapılan hastalarda ise %71 bulunmuştur.^[20] Aynı grubun 1983 ile 1989 yılları arasında yaptığı ilk 20 tek taraflı akciğer naklinde mortalite oranı %20 olarak verilmiştir. Bu hastaların %45'inin bir yıldan fazla süredir yaşadığı bildirilmiştir.^[21] Bizim çalışmamızda ise mortalite %25.8 iken genel bir yıllık sağkalım %59, erken mortaliteler çıkarıldıktan sonraki bir yıllık sağkalım %78 olarak bulundu. Şu an yaşayan 18 hastamız (%62)

vardır ve bunların 16'sı (tüm hastaların %55'i) en az bir yıldır yaşamaktadır. Bu veriler gelecekte daha iyi sonuçlar alacağımız konusunda bize umut ışığı olmaktadır. Zamanla tüm ekibin öğrenme eğrisinin tamamlanması, daha iyi hasta seçiminin yapılması ve de tamamen iyi bir organizasyon temelinde yürüten akciğer naklinde daha iyi organize olunması ile çok daha iyi sonuçlar alınabileceğini düşünüyoruz. Pittsburgh nakil grubunun yaptığı çalışma da bizim bu görüşümüzü desteklemektedir.^[22] Bu çalışmanın sonucuna göre bir yıllık sağkalım ilk dönemde yapılan hastalarda %61 iken ikinci dönemde yapılan hastalarda bu oran %70'e çıkmaktadır. Literatürdeki etki değeri yüksek dergilerde yayınlanan akciğer nakli ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu halen uluslararası az sayıdaki merkezden sonuçlarıdır. Pubmed'de son 10 yılda çıkmış ve başlığında "lung transplantation" olan 15.164 çalışmanın 2.879'u (%19), yani beş çalışmadan biri, şu an akciğer naklinde söz sahibi olan 15 merkezden yayınlanmıştır. Bu merkezlerin yayınlarının çoğunda ilk dönem sonuçlarla sonraki dönemler karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar alındığı ve bunun hem teknik ve deneyim hem de iyi hasta seçimi ve geniş donör ve alıcı havuzu ile mümkün olacağı belirtilmektedir.

Ancak yukarıda belirtilenlerin haricinde de bazı nedenleri düzeltmek gerektiği unutulmamalıdır. Bunlar; (i) ülke genelinde beyin ölümü sayısı ve aile izin sayılarının artırılması, (ii) bekleme listesindeki hastaların artırılması, (iii) dünya genelinde ilk sonuçların şu anki sonuçlar ile benzer olduğunun sağlık çalışanları tarafından bilinmesi, (iv) organizasyon için emek gücü, biyoteknolojik alt yapı, maddi ve manevi desteğin artırılması olarak özetlenebilir.

Ülkemizde 2014 yılında bildirilen beyin ölüm sayısı 1812 iken bu ölümlerin sadece %22'sinde ailelerden nakil için izin alınabildiği bildirilmiştir.^[6] Ülkemizde tüm solid organlar için bir milyon kişi başına düşen kadavradan bağış sayısı yıllık 5.1 iken bu oran Avrupa'nın çoğu ülkesinde 15'in üzerindedir.^[7] İskandinav Transplant grubu verilerine göre kadavradan bağış sayısı 2013 ile 2014 yılları arasında %15.7 artar iken bu artış ülkemizde %7.3'de kalmıştır.^[8]

Halen ulusal akciğer nakli bekleme listesinde yer alan hasta sayısı 33'dür.^[6] Bu da her bir milyon kişi başına bekleme listesinde 0.42 kişinin olduğunu göstermektedir. Bu sayı Avrupa genelinde 4.1 ile 10 kat daha fazladır.^[7] Yirmi beş milyonluk bir bölgeyi kapsayan İskandinav Transplant gurubu verilerine göre 2014 yılı boyunca akciğer nakli bekleme listesine giren hasta sayısı 157'dir.^[8] Görüldüğü gibi ülke genelinde akciğer nakli bekleme listesinde yer alan hasta sayısı çok azdır. Oysa Altın^[23] tarafından sunulan verilere göre

ülkemizde amfizemden ölümlerin son üç yılda %38 artması, 2012 yılında göğüs hastalıkları polikliniklerinde 504000 amfizemli, 11000 bronşiektazili, 5000 intersitysel akciğer hastalıklı hastanın görülmüş olmasından dolayı Avrupa'ya göre daha fazla bekleme listesinde hasta olmalıdır. Muhtemelen akciğer naklinde olacak başarılar ile beraber bekleme listesindeki sayıda artış görülecektir.

Hastaların akciğer fonksiyonlarının nakil sonrası üç ay içinde belirgin şekilde iyileştiği gözlemlendi. Üçüncü yılını dolduran hastalar incelendiğinde nakil öncesi duruma göre şu an tüm değerlerin yaklaşık 2.5 katına ulaştığı görülmektedir. Çift akciğer naklinin artması ile beraber solunum fonksiyonlarında iyileşmenin daha da bariz olacağı açıktır.^[24]

Çalışmamızda ECMO uygulanan hastalarda erken mortalitenin daha fazla olduğunu saptadık. Bunun nedeninin ECMO gereken hastaların ameliyat öncesi performansının daha kötü olmasına bağlıyoruz. Zürih nakil grubunun ameliyat sırası ECMO desteği gereken 116 hasta ile gerekmeyen 124 hastayı karşılaştırdıkları bir çalışmada ECMO gereken hastalarda 30 günlük hastane mortalitesinin iki kat daha fazla olduğu görülmüştür.^[25] Bu oran bizim çalışmamızda 16 kat olarak bulundu. Ancak adı geçen çalışmadaki hasta sayısının bizim çalışmamızdaki hasta sayısından çok fazla olması nedeni ile kesin bir sonuca varılması doğru olmayacaktır. Olgu sayımız ve ECMO uygulama endikasyonunun standartlaşması ile ve de iyi alıcı seçimleri ile bu oran düşecektir. Buradaki 16 kat istatistik programındaki odds ratio verisidir. Odds ratio "olabilirlik" kavramıdır. Odds ratio göreceli olasılıklar oranı veya tahmini rölatif risk anlamına gelmektedir. Ancak kabul ederseniz ki 14 hasta üzerinden tahmini riski vermek yanlış olacaktır. Ayrıca 595 akciğer naklinin incelendiği bir başka çalışmada ECMO gereken hastalar ile gerekmeyenler arasında mortalite açısından fark olmadığı saptanmıştır.^[26]

Sonuç olarak, akciğer naklinde diğer organ nakillerine göre tüm dünyada daha yavaş bir ilerleme olduğu gibi ülkemizde de yavaş bir ilerleme vardır. Ancak hem doğru hasta hem de doğru donör seçimleri ile beraber iyi organize olduğunda başarının geleceği ve de yıllar geçtikçe akciğer nakli sayısı ve başarısının artması ile ülkemizdeki akciğer nakli sayısında artış olacağı kesindir. Gözlemlendiğimiz dönemin nispeten kısa olması nedeni ile uzun süreli sağkalım açısından kesin ifadeler vermek için erken olacaktır. Ancak ameliyat sırası ve sonrası riskleri atlatan ve de kronik rejeksiyon gerçekleşmeyen hastalarda yaşam kalitesinin (egzersiz tolerasyonunda artış ve uzun süreli oksijen desteğine ihtiyaç duymama gibi) arttığı açıktır.

Teşekkür

Sağlık Bakanlığı Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı'ndan Sayın Dr. Arif Kapuağası, Sayın Dr. Murat Öztürk ve Sayın Seher Taş'a merkezimize sağladıkları desteklerden dolayı ve hastane Başhekimimiz Dr. Sedat Altın'a verdiği manevi destekten ötürü teşekkür ederiz. Ayrıca yazarlar bölümünde adı yer almayan ancak nakiller sürecinde ve sonrasında özveri ve gönüllülük ile çalışan, destek ve emek veren tüm sağlık emekçilerine ve de nakil sonrası süreçte hastalarımızın nefrolojik durumlarını hasta başında değerlendiren ve bir başka hastaneye konsültasyona gelmekten çekinmeyen Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'ne teşekkür ederiz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Inci I, Schuurmans M, Ehrsam J, Schneiter D, Hillinger S, Jungraithmayr W, et al. Lung transplantation for emphysema: impact of age on short- and long-term survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:906-9.
2. Kotloff RM, Thabut G. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:159-71.
3. Abbasi-Dezfouli A, Pojhan S, Behgam-Shadmehr M, Najafizadeh K, Ghorbani F, Lorgard-Dezfuli-Nejad M, et al. The cost of lung transplantation in Iran. *Ann Transplant* 2009;14:30-3.
4. Somers J, Ruttens D, Verleden SE, Cox B, Stanzi A, Vandermeulen E, et al. A decade of extended-criteria lung donors in a single center: was it justified? *Transpl Int* 2015;28:170-9.
5. Overall Lung and Adult Lung Transplantation Statistics. ISHLT 2014. Available from: <https://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry>
6. Organ, Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı internet verisi. Available from: <https://organ.saglik.gov.tr/web/>
7. Journalist Workshop on Organ donation and transplantation Recent Facts & Figures 26 November 2014-Brussels. Available from: http://ec.europa.eu/health/blood_tissues_organ/docs/ev_20141126_factsfigures_en.pdf
8. Scandiatransplant annual report 2014. Available from: <http://www.scandiatransplant.org/resources/AnnualScandiatransplantantdatereport2014.pdf>
9. Oto Ö, Açikel Ü, Hazan E, Çatalyürek H, Sarıosmanoğlu N, Silistreli E ve ark. Çocukluk çağında kalp ve akciğer transplantasyonu: Ülkemizde ilk uygulama. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:446-8.
10. Oto O. Heart transplantation in Turkey. Interview by Judy Ozkan. *Circulation* 2007;115:101-2.
11. Dabak G. History of lung transplantation. *Solunum* 2013;15:82-7.
12. Gözübüyük, A. Solid Organ Nakil Tarihiçesi. Available from: <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-1720.pdf>

13. Özbaran M, Turhan K, Yağdı T, Gülen F, Özcan C, Engin Ç ve ark. Bir olgu, iki ilk: Türkiye’de ilk başarılı çift akciğer transplantasyonu; pediatrik yaş grubunda Türkiye’de ilk akciğer transplantasyonu. *Turk Gogus Kalp Dama* 2010;18:145-7.
14. Süreyyapaşa Akciğer Transplantasyonu Çalışma Grubu (SATÇAG). Silikozis tanısıyla yapılan tek taraflı akciğer nakli: Türkiye’deki ilk başarılı akciğer nakli olgusu. *Turk Gogus Kalp Dama* 2011;19:455-62.
15. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwé H, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:28-38.
16. Sundaesan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Cooper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1409-13.
17. Celikten A, Sayar A, Metin M, Buyukkale S, Catak N, Gurses A. Anterior muscle and neurovascular-sparing thoracotomy and posterolateral thoracotomy: postoperative pain and morbidity assessment. *Thorac Cardiovasc Surg* 2014;62:353-6.
18. Weder W, Inci I, Korom S, Kestenholz PB, Hillinger S, Eich C, et al. Airway complications after lung transplantation: risk factors, prevention and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:293-8.
19. Van Raemdonck D, Verleden G, Coosemans W, Michiels E, De Leyn P, Buyse B, et al. Isolated lung transplantation; initial experience at the University Hospitals Leuven. *Leuven Lung Transplant Group. Acta Chir Belg* 1994;94:245-57.
20. de Hoyos AL, Patterson GA, Maurer JR, Ramirez JC, Miller JD, Winton TL. Pulmonary transplantation. Early and late results. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:295-306.
21. Grossman RF, Frost A, Zamel N, Patterson GA, Cooper JD, Myron PR, et al. Results of single-lung transplantation for bilateral pulmonary fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med* 1990;322:727-33.
22. Griffith BP, Hardesty RL, Armitage JM, Hattler BG, Pham SM, Keenan RJ, et al. A decade of lung transplantation. *Ann Surg* 1993;218:310-8.
23. Altın S. Göğüs hastalıklarında insan gücü planlaması. Sağlık Sistemimizde Göğüs Hastalıkları: Durum Tespiti, Sorunlar ve Çözümler Çalıştayı. 23 Kasım 2013, Ankara.
24. Bando K, Paradis IL, Keenan RJ, Yousem SA, Komatsu K, Konishi H, et al. Comparison of outcomes after single and bilateral lung transplantation for obstructive lung disease. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:692-8.
25. Tomaszek SC, Inci I, Hillinger S, Weder W. Pitfalls of ECMO implementation in lung transplantation – A survival analysis. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:218.
26. Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, et al. Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:49-58.