

## Akciğer naklinde güncel durum değerlendirmesi

### Assessment of current status in lung transplantation

Songül Büyükkale,<sup>1</sup> Nur Dilek Bakan,<sup>2</sup> Necati Çıtak,<sup>1</sup> Özgür İşgörücü,<sup>1</sup> Adnan Sayar<sup>1</sup>

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
<sup>1</sup>Göğüs Cerrahisi Kliniği, <sup>2</sup>Göğüs Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

Günümüzde akciğer nakli daha iyi uzun dönem sağkalım sonuçları ile son dönem akciğer parankiminin ve vasküler hastalıkların standart tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilir. Akciğer nakli azalan sıklık sırası ile amfizem, kistik fibroz, pulmoner fibroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon, bronşektazi, sarkoidoz, retransplant (obliteratif bronşiyolit) ve konnektif doku hastalığı gibi tedaviye yanıt vermeyen son dönem akciğer hastalıklarında sağkalım avantajı sağlayan bir tedavi yöntemi olmuştur. Kardiyak ve hemodinamik sistem desteklerindeki teknolojik ilerleme ve pulmoner vasküler fizyoloji ve immünsüpresif tedavideki gelişmelerle birlikte, akciğer naklinin erken dönem sağkalım oranları ilk üç ay ve 12 ay için sırasıyla %87 ve %78, uzun dönem sağkalım oranları ise üç, beş ve 10 yıl için sırasıyla %62, %50 ve %26 olarak hesaplanmıştır. En önemli sağkalım avantajı iki taraflı akciğer naklinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozis hastalarında ve tek akciğer naklinde ise idiyopatik pulmoner fibrozis hastalarında tanımlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; komplikasyon; endikasyon; akciğer nakli; sağkalım.

Solid organ nakilleri içerisinde temelini pulmoner ve vasküler fizyoloji, kardiyak hemodinamik destek ve immün süpresif tedaviyi birleştiren kompleks bir yapıdan alan akciğer nakli en zor organ nakillerinden birini oluşturmaktadır. İlk renal allograft naklinden yaklaşık 20 yıl sonra uygulanmaya başlanan akciğer naklinin sonuçları ilerleyen dönemde daha iyi sağkalımlar göstererek son dönem akciğer parankim ve vasküler hastalıklarda standart tedavi seçeneklerinden biri olarak kabul edilmiştir. Uzun dönem sağkalımda elde edilen bu başarılı sonuçlar akciğer nakil adaylarının sayısının düzenli olarak artmasına neden olur iken

#### ABSTRACT

Nowadays, lung transplantation is approved as one of the standardized treatments of end stage lung parenchymal and vascular diseases with superior long-term survival results. Lung transplantation has become a treatment method with survival advantage in end stage lung diseases which do not respond to treatment such as emphysema, cystic fibrosis, pulmonary fibrosis, pulmonary arterial hypertension, bronchiectasis, sarcoidosis, re-transplant (obliterative bronchiolitis), and connective tissue disease, with decreasing frequency order. Thanks to the technological progress in cardiac and hemodynamic system supports as well as the advancements in pulmonary vascular physiology and immunosuppressive treatment, early survival rates of lung transplantation for the first three and 12 months were calculated as 87% and 78%, respectively; while long-term survival rates for three, five, and 10 years were determined to be 62%, 50%, and 26%, respectively. Most significant survival advantage was reported in chronic obstructive pulmonary disease, alfa-1 antitrypsin deficiency, and cystic fibrosis patients in bilateral lung transplantation and in idiopathic pulmonary fibrosis patients in single lung transplantation.

**Keywords:** Chronic obstructive pulmonary disease; complication; indication; lung transplantation; survival.

beraberinde donör sayısında yetersizlik, posttransplant renal patolojiler, bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) ve kronik akciğer allograft disfonksiyonu (Chronic Lung Allograft Dysfunction/CLAD) gibi sorunları da tanımlamıştır. Kadaverik donör azlığı donör akciğerin “re-conditioning” uygulaması olarak tanımlanan *ex-vivo* akciğer perfüzyonu sağlanarak giderilmeye çalışılmaktadır. Global nakil uygulamaları ile transplant immünolojisi önem kazanmış ve gelecekte allogreft özel immünsüpresif tedavileri hedeflemiştir. Genetik olarak modifiye edilen başka canlı türünden insana nakil ve biyolojik yapı iskelesi üzerinde üretilen akciğer



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2016.11633  
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 18 Şubat 2015 Kabul tarihi: 07 Haziran 2015

Yazışma adresi: Dr. Songül Büyükkale, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, 34020 Zeytinburnu, İstanbul, Türkiye.

Tel: 212 - 409 02 00 e-posta: cuhadaroglusongul@hotmail.com

dokusu çalışmaları ile uygun güvenilirlik koşullarında yapay akciğer ihtiyacı karşılanmaya çalışılmaktadır.

Akciğer naklinin yönetimi ve uygulamaları göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi ve diğer temel klinik alanlarda çalışanların işbirliğini gerektirir. Cerrahi öncesi akciğer nakli alıcısının seçimi ve tedavisinin nakil sonrası sağkalımda önemli etkisi vardır. Bu neden ile akciğer nakli uygulamalarında temeli Uluslararası Kalp Akciğer Derneği (ISHLT) tarafından -yıllık veriler değerlendirilerek- hazırlanan rehber oluşturmaktadır.

### AKCİĞER NAKLİ ENDİKASYONLARI

Akciğer naklinin ilk uygulanmaya başladığı dönemlerdeki hasta seçim kriterleri akciğer nakli sürecinin fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, komplikasyonların daha iyi yönetilmesi, ileri invaziv destek programlarının başlatılması ile değiştirilmiş ve yenilenmiştir. Uluslararası Kalp Akciğer Derneği tarafından bu alanda oluşturulan hasta seçim kriterleri ilk olarak 1998'de yayınlanmış, 2006 yılında güncellenmiş ve en son 2014 yılında tekrar gözden geçirilerek bir uzlaşma raporu yayınlanmıştır.<sup>[1-3]</sup>

Günümüzde akciğer nakli; amfizem, kistik fibroz, pulmoner fibroz, pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi medikal veya cerrahi tedaviye yanıt vermeyen veya tedavisi olmayan son dönem akciğer hastalıklarında endike bir tedavi yöntemidir.<sup>[4]</sup> Buna göre en sık nakil endikasyonu olan hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir.<sup>[3]</sup>

Genel olarak nakil yapılmaksızın beklenen iki yıllık sağkalımı %50'den az olan veya New York Kalp Cemiyetinin (NYHA) sınıflamasına göre fonksiyonel sınıf III veya IV olan hastalarda akciğer nakli tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.<sup>[1]</sup> Buna 2014 rehberinde iki kriter daha eklenmiştir; (i) hastanın nakilden sonra en az 90 gün sağkalım olasılığının %80'den fazla olması, (ii) hastanın beş yıllık sağkalım olasılığının (greftin fonksiyonlarının bozulmadığı varsayılarak) yine %80'den fazla olması öngörülmelidir.<sup>[3]</sup>

Akciğer nakil adayları organ nakil merkezine başvurduklarında potansiyel aday olup olmadıklarının değerlendirilmesi için en kısa sürede değerlendirme testleri uygulanır. Bu testler, solunum fonksiyon testi, arter kan gazı, altı dakika yürüme testi, akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, elektrokardiyogram, ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, akciğer ventilasyon-perfüzyon incelemesi, tüm batın ultrasonografisi, kemik yoğunluğu ve standart laboratuvar testlerini içerir. Bu değerlendirmede hastalığın tanısı ve toraksa ait ek patolojilerinin olup olmadığı ve kardiyak desteği değerlendirilir. Hastaların nakil adayı olarak değerlendirmeden altı ay önce sigara, bir yıl önce uyuşturucu madde kullanmayı bırakmış olmaları ve tekrar başlamamış olmaları gereklidir. Ek olarak hastanın akciğer nakli ile ilgilenen ve bu hastaları değerlendirme deneyimi olan anesteziyolog, kardiyolog, nefrolog, psikiyatrist, gastroenterolog, dahiliye uzmanı, endokrinolog, kulak burun boğaz uzmanı, dermatolog ve diyetisyen tarafından değerlendirilmeleri gereklidir.

**Tablo 1. Erişkin akciğer nakli için primer endikasyonlar**

Tanı	Tek akciğer nakli (n=15321)		Çift akciğer nakli (n=26579)		Toplam (n=41900)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
KOAH/amfizem	6594	43.0	7078	26.6	13,672	32.6
İdyopatik pulmoner fibroz	5354	34.9	4825	18.2	10179	24.3
Kistik fibroz	234	1.5	6628	24.9	6862	16.4
Alfa-1 antitripsin eksikliği	771	5.0	1572	5.9	2343	5.6
İdyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon	92	0.6	1158	4.4	1250	3.0
Pulmoner fibroz, diğer	677	4.4	970	3.6	1647	3.9
Bronşektazi	62	0.4	1069	4.0	1131	2.7
Sarkoidoz	280	1.8	776	2.9	1056	2.5
Tekrar nakil: Obliteratif bronşiyolit	312	2.0	379	1.4	691	1.6
Konnektif doku hastalığı	177	1.2	409	1.5	586	1.4
Obliteratif bronşiyolit (Tekrar nakil olmayan)	105	0.7	351	1.3	456	1.1
Lenfanjiyoleyomiyomatozis	138	0.9	302	1.1	440	1.1
Tekrar nakil: Obliteratif bronşiyolit dışı	205	1.3	227	0.9	432	1.0
Doğuştan kalp hastalığı	58	0.4	291	1.1	349	0.8
Kanser	7	0.0	29	0.1	36	0.1
Diğer	255	1.7	515	1.9	770	1.8

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Rehberlerde yenilenen kriterler alıcı yaşının artması ve düzeltilebilir ek komorbid hastalıkların akciğer nakline engel olmaması olarak belirlenmiştir.<sup>11,61</sup> Ayrıca endikasyonlara tekrar nakil gerekliliği olan olgular da eklenmiştir. Hasta seçiminde ISHLT rehberindeki belirlenmiş hasta kabul kriterleri ve kesin kontraendikasyonlar ana yapıyı oluşturur iken, donör bağış oranlarındaki farklılık, ülkelerin sosyokültürel yapılarındaki değişkenlikler nedeni ile her ülkenin/merkezin kendi mevcut durumuna göre alıcı ve rölatif kontraendikasyonlarını belirlemesi gerektiği bugün kabul gören bir kavramdır.<sup>17,81</sup> Belirgin ameliyat sırası mortalite ve morbiditeye sahip, karmaşık bir tedavi yöntemi olan akciğer naklinde, kontraendikasyonların ve komorbiditelerin titizlikle değerlendirilmesi önemlidir.

### **AKCİĞER NAKLİNDE KESİN KONTRAENDİKASYONLAR**

1- Malignite tanısı: Cildin melanom dışı lokal malignitelerinde, uygun bir şekilde tedavi edilmiş olmak koşulu ile iki yıl hastalısız geçen süre yeterli kabul edilmektedir. Diğer çoğu maligniteler için beş yıl hastalısız geçen süre koşulu yeterli olmakla birlikte, bazı geç nüksler ile seyreden malignitelerde onkolog görüşünün alınması önemlidir.

2- Majör organ sistemlerinin tedavi edilemez ciddi fonksiyon bozukluğu (kalp, karaciğer, böbrek, beyin vb.)

3- Revaskularizasyona uygun olmayan koroner arter hastalığı veya şüpheli veya kanıtlanmış uç organ iskemisi veya disfonksiyonuna neden olmuş düzeltilmemiş aterosklerotik hastalık

4- Akut medikal instabilite (akut sepsis, miyokard enfarktüsü, karaciğer yetersizliği vb.)

5- Düzeltilemeyen kanama diyatezi

6- Nakil öncesi kontrol altına alınamayan, yüksek virülansa veya dirence sahip mikroorganizmalar ile kronik enfeksiyon

7- Aktif tüberküloz enfeksiyonu

8- Belirgin göğüs duvarı veya spinal kolon deformitesi

9- Sınıf II veya III obezite [vücut kütle endeksi (VKİ)  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>]

10- Nakil sonrası tedaviye uyumsuzluk riskini artıracak, tekrarlayan veya uzamış tedaviye uyumsuzluk öyküsü veya mevcut tedaviye uyumsuzluk

11- Nakil ekibi ile kooperasyon kurmaya engel olabilecek veya karmaşık medikal tedaviye uyumu bozabilecek psikiyatrik veya psikolojik bozukluklar

12- Yeterli veya güvenilir bir sosyal desteğin olmaması

13- Rehabilitasyon potansiyeli olmayan ağır fonksiyonel bozukluk

14- Madde bağımlılığı veya kötüye kullanımı (alkol, sigara, esrar veya diğer yasadışı maddeler). Çoğu hastada nakil önerilmeden önce, maddeyi bıraktığına dair ikna edici uzun süreli bir tedavi sürecine katılım gibi kanıtlar istenmelidir. Kuşku halinde şüphelenilen maddelerin kan ve idrar testleri seri halde istenebilir.

### **RÖLATİF KONTRAENDİKASYONLAR**

1- Düşük fizyolojik rezerv veya rölatif kontraendikasyon varlığında  $>65$  yaş.

2- Sınıf I obezite (VKİ 30.0-34.9 kg/m<sup>2</sup>)

3- İlerleyici veya ağır beslenme bozukluğu

4- Ağır, semptomatik osteoporoz

5- Majör akciğer rezeksiyonu

6- Mekanik ventilasyon veya vücut dışı yaşam desteği (ekstrakorporeal membran oksijenasyonu; ECMO gibi)

7- Yüksek virülansa veya dirence sahip bakteri, mantar veya belirli mikobakteri suşları ile enfeksiyon veya kolonizasyon (nakil sonrası kötüleşmesi öngörülen ekstrapulmoner enfeksiyonlar vb.).

8- Sirozun ve portal hipertansiyonun klinik, radyolojik, biyokimyasal bulgularının bulunmadığı ve tedavi ile stabil olan hepatit B veya C hastalarında akciğer nakli planlanması nakil merkezinde deneyimli bir hepatoloji ünitesi de varsa düşünülebilir.

9- İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda, HIV-RNA negatif, hastalık kontrol altında ve kombine antiretroviral tedaviye uyum tam ise nakil merkezi HIV enfekte hastaların tedavisinin yönetiminde deneyimli ise akciğer nakli düşünülebilir.

10- *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli* ve çok ilaca dirençli *Mycobacterium abscessus* ile enfekte hastalarda nakil, eğer ameliyat öncesi dönemde uygun bir şekilde tedavi edilmiş ise ve ameliyat sonrası dönemde yeterli kontrolün sağlanabileceği yönünde makul bir beklenti söz konusu ise düşünülebilir. Akciğer nakli bu hastaların tedavisi konusunda deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır.

11- Hastayı nakil sonrası uç organ hasarı riskine sokabilecek boyutta aterosklerotik hastalık. Koroner arter hastalığı olan hastaların bir kısmına nakil öncesi perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas grefti uygulanabilir.

**Tablo 2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı kriterleri**

Yönlendirme kriterleri	Listeleme kriterleri (Bir kriter yeterli)
BODE: 5-6	BODE $\geq 7$
FEV <sub>1</sub> <%25 (beklenen)	FEV <sub>1</sub> <%15-20 (beklenen)
PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg veya	$\geq 3$ ağır atak/son 1 yıl
PaO <sub>2</sub> <60 mmHg	
Volüm azaltıcı cerrahi uygun değil	Akut hiperkapnik solunum yetmezliği atağı (1 kez)
İlerleyici hastalık (maksimum tedaviye rağmen)	Orta-ağır pulmoner hipertansiyon

FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm.

12- Diyabet, hipertansiyon, epilepsi, santral venöz tıkanıklık, peptik ülser, gastroözofageal reflü gibi ileri organ hasarı yapmamış hastalıklar akciğer nakli öncesi uygun şekilde tedavi edilmelidir.

### AKCİĞER NAKLİNDE HASTALIĞA ÖZGÜ HASTA SEÇİM KRİTERLERİ

Akciğer naklinde sık nakil endikasyonu olan interstisyel akciğer hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kistik fibroz ve pulmoner vasküler hastalıklar için hasta seçim kriterleri ISHLT 2014 rehberinde bildirilmiştir (Tablo 2-5).<sup>[3]</sup>

### AKCİĞER NAKLİNDE DONÖR KRİTERLERİ

Standart organ donör kriterlerine ek olarak akciğer naklinde gerekli testler şunlardır: %100 oksijen solutulduğunda pozitif ekspirasyon-sonu basınç (PEEP) 5 cm H<sub>2</sub>O iken PaO<sub>2</sub> >300 mmHg olması, aspirasyonda sekresyonun olmaması, akciğer grafisinin temiz olması,

akciğer hastalığı ve sigara kullanım öyküsünün olmaması, soğuk is kemi zamanı <5 saat olması, donör yaşının <45 yıl olması olarak tanımlanmıştır.

Ancak akciğer nakil bekleme listesinde yıllar içerisinde artışın devam etmesi buna rağmen donör sayısının kısıtlılığı sonucunda nakil merkezleri kriterlerinin sınırlarını azaltarak donör organ sayısının artırılmasını sağlamıştır.<sup>[9-11]</sup>

Angel ve ark.nın<sup>[10]</sup> çalışmalarında donör protokolü geliştirilmesi ile akciğer nakil sürecinde protokolün etkileri irdelenmiş, 711 potansiyel donör girişinde protokol öncesi dönemde 53 donör belirlenmiş iken, protokol uygulandığında donör sayısı 121'e yükselmiştir. Otuz günlük ve bir yıllık sağkalım oranlarında bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada donör protokolündeki uygulamalar ventilatör alveol açma (recruitment) manevraları, sıvı kısıtlaması, diüretik uygulaması ve aspirasyonu engelleyici ek önlemler olarak belirtilmiştir. Literatürde ek olarak bronkoskopik

**Tablo 3. Kistik fibrozisli hastalarda nakil kriterleri**

Yönlendirme kriterleri	Listeleme kriterleri
FEV <sub>1</sub> <%30 (beklenen)*	Kronik solunum yetmezliği
	PaO <sub>2</sub> <60 mmHg
	PaCO <sub>2</sub> >50 mmHg
	NIMV uzun süreli
	Pulmoner hipertansiyon
6 dk yürüme testi <400 mt†	
sPAB >35 mmHg veya	
mPAB >25 mmHg	
Atak + NIMV desteği	Sık hastaneye yatış
+ Antibiyotik direnç artışı	
+ Klinik düzelme bozulması azalması	
+ Beslenme bozukluğu	
+ Pnömotoraks	
+ Hemoptizi (bronşiyal embolizasyona rağmen)‡	
	SFT'de hızlı bozulma
	DSÖ fonksiyonel sınıf IV

FEV<sub>1</sub>: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm; sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı; mPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı; NIMV: Non-invaziv mekanik ventilasyon; SFT: Solunum fonksiyon testi; DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; \* Veya optimal tedaviye rağmen FEV<sub>1</sub>'de hızlı düşme (özellikle kadın hastalar); † Hipoksik atak olmaksızın pulmoner hipertansiyon gelişmesi (ekokardiografik olarak sistolik PAB >35 mmHg veya sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama PAB >25 mmHg olması); ‡ Atakların sıklığı ile karakterize klinik bozulmaya aşağıdakilerden herhangi birinin eşlik etmesi.

**Tablo 4. İnterstisyel akciğer hastalığında nakil kriterleri**

Yönlendirme kriterleri	Listeleme kriterleri
Histopatolojik veya radyografik UIP/NSIP	6 aylık takipte FVC $\geq$ %10 düşme
FVC $<$ %80 (beklenen) veya	6 aylık takipte DLCO $\geq$ %15 düşme
Dispne*	Akut atak ve pnömotoraks nedeni ile yatış
Fonksiyonel kısıtlanma†	DLCO $<$ %40 (beklenen)
	Pulmoner hipertansiyon
	6 dk yürüme testi $<$ 250 mt (son 6 aylık) mesafenin $>$ 50 metre azalması
	Sat $\leq$ %88

UIP: Olağan interstisyel pnömoni; NSIP: Non-spesifik interstisyel pnömoni; FVC: Zorlu vital kapasite; DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi; \* Sadece efor ile dahi olsa oksijen ihtiyacı olması; † Enflamatuvar interstisyel akciğer hastalıkları için belirli bir süre medikal tedaviye rağmen düzelmeyen nefes darlığı, oksijen ihtiyacı veya solunum fonksiyonları.

temizlik, antibiyotik stratejileri ve fizyoterapi eklenmesi de bildirilmiştir.

Steen ve ark.<sup>[11]</sup> 2001'de kardiyak ölüm sonrası bağış (Donation After Cardiac Death; DCD) akciğer naklini içeren deneysel ve klinik çalışmalar öncülüğünde Avusturya'da kontrollü çalışmalar yapılmış ve kardiyak ölüm sonrası naklin kabul edilebilir sonuçları ardından yasal düzenlemeleri yapılarak, uygulanmaya başlanmıştır. Dünyada bu uygulama ile akciğer nakil sayısında %15-25 oranında bir artış elde edilmiştir.<sup>[12]</sup> Ülkemizdeki yasal düzenlemeler ve sosyokültürel alt-yapı kardiyak ölüm sonrası organ naklini mümkün kılmamaktadır

### EX-VIVO PERFÜZYON

Akciğerin dış ortamda uygun solüsyon ile perfüze edilip ventilasyonun devam etmesi "re-conditioning" fikrini ilk olarak Steen ve ark.<sup>[11]</sup> ortaya atmış, ardından ek müdahaleler ve tedavi desteği ile akciğer dokusunun nakil için uygun kriterlere ulaştığının izlenmesi üzerine klinik uygulamalar başlatılmıştır.<sup>[12-15]</sup>

*Ex-vivo* perfüzyonda akciğer dokusu, dış ortamda ECMO dolaşımı sağlayan steril kapalı bir mekanizma içerisinde eritrosit ve Steen solüsyonu ile perfüze edilir. Hiperonkotik solüsyon hasar görmüş dokudaki

ödem sıvısını uzaklaştırır. Deoksijenize edilen akciğer dokusu farklı FiO<sub>2</sub> değerlerinde solutularak akciğerin ventilasyon düzeyine ulaşip ulaşmadığı kontrol edilir. Bu değerlere ulaştığında (reconditioning) akciğer dokusu ECMO ventilasyonu altında +8 derecede steril koşulda saklanarak nakil için hazırlanır. Steen ve ark.<sup>[11]</sup> ilk çalışmalarında hasar görmüş dokuz akciğer dokusunun altısında normal değerlere ulaştığında uygun akciğer elde edilerek nakil yapılmış ve üç aylık sağkalım %100, bir yıllık sağkalım ise %66 olarak bildirilmiştir.

Tikkanen ve Singer'in<sup>[16]</sup> retrospektif çalışmasında 403 akciğer naklinde 63 hastaya ex vivo akciğer perfüzyonu uygulanmış ve bir, üç ve beş yıllık sağkalım arasında fark izlenmemiştir. Hastalar kronik akciğer allogreft disfonksiyonu açısından da karşılaştırıldıklarında fark izlenmediği bildirilmiştir.

### NAKİLE KÖPRÜ TEDAVİLER

#### CPAP/BİPAP/meکانik ventilasyon

Hiperkapneik solunum yetmezliklerinde non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) uygulamaları ile nakil yapıncaya dek mekanik ventilasyona geçmeden alıcının solunum parametrelerinde destek sağlanır. Ancak bu dönemde uygun donör bulunamadığında bir sonraki

**Tablo 5. Pulmoner vasküler hastalığı olanlarda nakil için kriterler**

Yönlendirme kriterleri	Listeleme kriterleri
NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV*	NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV‡
Hızlı ilerleyici hastalık	Kardiyak indeks $<$ 2 L/dak/m <sup>2</sup>
Parenteral hedefe yönelik pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi†	Sağ atriyum basıncı $>$ 15 mmHg
	6 dk yürüme testi $<$ 350 metre

NYHA: New York Kalp Cemiyeti; \* Basamak tedavisine rağmen NYHA fonksiyonel sınıf III veya IV semptomlar; † Semptom ve fonksiyonel sınıftan bağımsız olarak parenteral hedefe yönelik pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi; ‡ Prostanoid içeren en az üç aylık kombine tedaviye rağmen.

basamak mekanik ventilasyon olmaktadır. Mekanik ventilasyon ile nakile köprü sistemi uygulaması ancak donör sayısının yüksek olduğu veya ABD’de uygulanabilir olan kötü alıcının önceliğine dayalı (Lung Allocation System/LAS) sistem zemininde uygun olmaktadır. Nakil öncesi mekanik ventilasyon ameliyat sonrası komplikasyonların artmasına neden olur. Özellikle kistik fibrozis gibi enfektif hastalıkların nakil öncesi dönemdeki, mekanik ventilasyon uygulamaları sekresyonların birikimi ve sepsis ile sonuçlanmaktadır. Bu hasta grubunda BİPAP uygulaması tercih edilmelidir.<sup>[17]</sup>

### **EKSTRAKORPOREAL MEMBRAN OKSİJENASYONU**

Akciğer nakli öncesi ECMO ile köprü uygulaması donör bağıışı oranının yüksek olduğu ve 2-4 haftalık sürenin yeterli olduğu koşullar içerisinde uygun tedavi seçeneği olmaktadır. Lang ve ark.nın<sup>[17]</sup> çalışmalarında ortalama 5.5 günlük ECMO ile köprü sonrasında %89 nakil uygulama oranı elde edilmiş ve bir yıllık sağkalm oranı %60 olarak bildirilmiştir. Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ile köprü döneminde donör uygunluğunu sağlamak amacı ile akciğerin boyut farklılığını gidermek üzere kama rezeksiyon uygulanması önerilmiştir.<sup>[19]</sup>

### **AKCİĞER NAKLİNDE CERRAHİ TEKNİK**

Endikasyonların değişmesi ve destek kardiyak teknolojik gelişmeler ile birlikte ilk yıllarda kalp-akciğer nakli uygulamalarının fazla olması nedeni ile median sternotomi uygulanır iken, 1980’lerin ilk yarısından sonra tek akciğer nakli (Single Lung Transplant; SLT) 2000’li yıllarda iki taraflı akciğer nakli (Bilateral Lung Transplant; BLT) sayısı artmıştır (tek akciğer nakli yapılan 14197 olgu, iki taraflı akciğer nakli yapılan 23384 olgu). Bu nedenle takip eden dönemde tek akciğer naklinde anterior/posterolateral torakotomi insizyonu, iki taraflı akciğer naklinde ise clamshell insizyonu/iki taraflı anterior torakotomi insizyonu merkezlerin tercihi göre uygulanmaktadır.

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Organ Nakil Kliniği’imizde Mart 2012 - Aralık 2014 tarihleri arasında altı hastaya tek akciğer nakli, 23 hastaya iki taraflı akciğer nakli ve bir hastaya sağ tek taraflı tekrar nakil uygulanmıştır.<sup>[7]</sup>

Ancak donör organ sayısındaki kısıtlılık cerrahi uygulamalarda da ek yöntemlerin uygulanmasını gerekli kılmıştır. Mevcut donörlerin kullanımında boyut uyumsuzluğunu engellemek üzere *in situ*/art-masa (back-table) lobektomi uygulaması ve

tek büyük akciğerin küçük boyutlu alıcıda ayrıştırılarak (split lobar transplant) iki taraflı implantasyonu uygulanmakta olan yöntemlerdir.<sup>[20,21]</sup>

Kalp akciğer pompası yerine geliştirilen ECMO’nun kullanılabilirliğinin ardından donör kısıtlılığını engellemek üzere canlıdan tek büyük akciğerin küçük boyutlu alıcıda ayrıştırılarak nakli uygulamaları başlamıştır.<sup>[22]</sup>

### **ANASTOMOZ**

Pasque ve ark.<sup>[23]</sup> 1990 yılında bronşiyal anastomoz tekniklerini açıklamışlardır.

Günümüzde bu yöntem geliştirilerek Weder ve ark.<sup>[24]</sup> tarafından detaylandırılmış ve kısa donör “No touch” bronşu tekniği olarak tanımlanmıştır. Bu teknikte alıcının bronşu üst lob bronşunun bir kıkırdak halkası proksimalinden kesilir. Bronşiyal arterler bağlanır ancak elektrokoagülasyon peribronşiyal dokuya uygulanmaz ve peribronşiyal dokunun sağlam olması sağlanır. Donör bronşu ise üst lob bronşu çıkışından kesilir. İntermedier bronşun oblik düzlemde kesilmesinin kanlanmanın sağlanması açısından önemli olduğu belirtilmiştir. Bronşun arka duvarı emilebilir polidioksan (PDS, 4/0) ile sürekli, kartilaj kısmı ise (PDS, 3/0) ile tek tek sütüre edilir. Anastomozda donör-alıcı bronş çapları arasında belirgin uyumsuzluk varlığında sadece teleskopik anastomoz yapılır. İlk zamanlarda anastomozlarda omentum ile çepeçevre sarma yöntemi uygulanmış ancak sonrasında sadece peribronşiyal doku desteği kullanılması yeterli bulunmuştur.<sup>[24]</sup>

Tüm hemodinamik desteğe rağmen halen ameliyat sonrası erken dönem ya da birkaç ayda lokal nedenler ya da enfeksiyon sonrasında gelişen hava yolu komplikasyonları önemli yer tutmaktadır. Literatürde sıklıkla erken ameliyat sonrası dönemde donör bronşundaki iskemi neden olarak bildirilir iken buna yol açan risk faktörleri lokal enfeksiyonlar, cerrahi teknik ve immün süpresif tedavi olarak tanımlanmıştır.<sup>[25]</sup>

Hava yolu komplikasyonlarını gidermek üzere bronşiyal mikrovaskülarizasyonu artırmayı amaçlayan çalışmalar günümüzde geniş serilere erişmemiştir. Jiang ve ark.<sup>[26]</sup> mikrovasküler sistem üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada perfüzyonu artırmak üzere topikal deferoksamin mesilat uygulamasının etkin olduğu bildirilmiştir.

### **AKCİĞER NAKLİNE AMELİYAT SONRASI BAKIM**

Akciğer naklini kompleks sistemlerden oluşan zincir olarak tanımladığımızda ‘ana dişliyi’ yeni implante

edilmiş akciğer dokusunun fizyolojik değişimleri oluşur. Akciğer naklinin ameliyat sonrası tedavi stratejisini belirlemeden önce bu sistem hakkında yeterince bilgiye sahip olunmalıdır.

İmplant edilen akciğer dokusunda alveoller kapiller sistemden kaçış daha kolay izlenebilir ve buna karşılık lenfatik anastomoz uygulanmadığı için lenfatik drenaj yolu da kapalıdır. Ayrıca düşük serum albumini varlığında onkotik basınçta düşme izlenir. Pulmoner kapiller kama basınçtaki artış ve yüksek kardiyak debi (sol ventrikül diastolik disfonksiyonu) sonucunda hidrostatik basınç artışı ile pulmoner ödem gelişir.

Erken dönemde grefte ait bu fonksiyon bozukluklarını düzenlemek üzere ameliyat öncesi dönemde invaziv kateterizasyon yapılarak ve hastanın mevcut durumu değerlendirilerek ameliyat sırası ve ameliyat sonrası sıvı yönetimi yapılır. Rutin monitörizasyon sentral venöz basıncı (CVP) kateteri, Swan-Ganz kateteri ve arteriyel kanülasyon ile yapılır. Tek bir veri değil tüm verilerin ortak yorumlanması gerekmektedir. Ayrıca ameliyat sonrası dönemde sıvı alımı ve inotrop desteğini yönlendirmek üzere ekokardiyografi kullanılmalıdır.<sup>[27,28]</sup>

## EKSTRAKORPOREAL MEMBRAN OKSİJENASYONU

Ekstrakorporal membran oksijenasyonu sisteminin geliştirilmesi akciğer naklinde üç basamakta etkili olmuştur.

*Birinci basamak* ileri düzeyde solunum yetmezliği gelişen olgularda nakil yapıncaya dek zaman kazanmak amacı ile ECMO uygulamasıdır. Bu uygulama akciğer nakli köprü uygulama olarak adlandırılmıştır (bridge to lung transplantation).<sup>[29]</sup>

Literatür değerlendirmesinde akciğere köprü amaçlı ECMO uygulamalarının tek merkezli retrospektif çalışmalar olduğu hasta gruplarının karışık olduğu (ekstübe, ambulatuar, entübe) ve son tedavi seçeneği olarak sunulduğu izlenmektedir.<sup>[30-32]</sup>

Bir yıllık sağkalım %33 ila %93 arasında değişkenlik göstermektedir. Nakil endikasyonları açısından karşılaştırıldıklarında ise çoğunluğun kistik fibroz ve idiopatik pulmoner fibrozis hastalarından oluştuğu ve amfizem grubuna diğer çalışmalara oranla daha az rastlandığı bildirilmiştir.

*İkinci basamak* seçilmiş olgularda kardiyak pompaya girmeden periferik/santral kanülasyon ile ameliyat sırası dolaşım ve oksijenizasyon desteği sağlamaktır.

*Üçüncü basamak* ise erken dönem primer greft yetersizliğinin tedavisinde oksijenizasyonu düzenlemektir.

Bermudez ve ark.nın<sup>[18]</sup> yaptıkları bir çalışmada ardışık 271 akciğer naklinde kardiyopulmoner baypas ve ECMO karşılaştırılmış 30 günlük ve altı aylık mortalitede herhangi bir farklılık izlenmez iken ameliyat sonrası pulmoner ve renal komplikasyonlar kardiyopulmoner baypas grubunda daha sık izlenmiştir.

## AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYONLAR

Akciğer nakli sonrası komplikasyonlar hemen erken ameliyat sonrası dönemde görülebileceği gibi geç ameliyat sonrası dönemde de görülebilir. Nakil sonrası değerlendirmelerde tüm basamaklar sık aralıklarla gözden geçirilip yakın takip ve klinik şüphe dahilinde hızlı incelemeler yapılmalıdır.

### 1) Cerrahi komplikasyonlar

- Vasküler anastomotik komplikasyonlar;

Anastomoz kaçakları, pulmoner arter darlığı, atriyal anastomozla bağlı venöz akımın azalması olarak izlenir. Ameliyat sonrası anastomoz kaçakları ve atriyal anastomozla ait darlık varlığında hızlı cerrahi eksplorasyon sağlanmalıdır. Pulmoner arter anastomoz sorunlarında ise arteriyel dilatasyon ya da metalik stent ile akım tekrar sağlanır.

- Hava yolu komplikasyonları;

Fistül, darlık, granülasyon dokusu oluşması, bronşiyal ayrışma (dehiscens). Cerrahi teknik, hasta seçimi, ameliyat sonrası bakım ve immün süpresif tedaviler hava yolu sorunlarının üzerinde etkin rol oynar. Akciğer naklinin ilk dönemlerinde hava yolu komplikasyon oranı %82 olarak bildirilir iken günümüzde organ nakil merkezlerine bağlı olarak bu oran %23.8 ila %2.6 oranında azalmıştır.<sup>[18]</sup>

Bronşiyal ayrışma medikal tedavi ile kontrol edilir iken bronşiyal darlık olgularında endobronşiyal balon dilatasyonu, kriyoterapi, cerrahi rezeksiyon ya da tekrar nakil tedavi seçenekleridir.

- Plevral boşluğa ait komplikasyonlar:

Kanama, pnömotoraks, plevral boşluk, plevral efüzyon, ampiyem.

### 2) Medikal komplikasyonlar

- Rejeksiyon

- Hiperakut rejeksiyon

- Akut rejeksiyon

- Kronik rejeksiyon

Kronik rejeksiyon histopatolojik olarak tanımlanmış ve gözlemlenen obliteratif bronşiolit gelişmesidir. Bronşiolitis obliterans sendromu ise açıklanamayan ve FEV<sub>1</sub> oranlarında geri dönüşümsüz kaybin eşlik ettiği bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Ancak bu tanımın içerisine tıkayıcı olmayan ilerleyici allogreft disfonksiyonu (restriktif patofizyolojili, fibrosizin eşlik ettiği pnömoni) akut ve kronik hava yolu enfeksiyonları dahil edilmemektedir. Bu neden ile tüm tanımları içine alan kronik akciğer allogreft disfonksiyonu tanımı getirilmiştir.<sup>[33,34]</sup>

### ENFEKSİYON NEDENLİ KOMPLİKASYONLAR

#### - Bakteriyel

Erken dönem mortalitenin en sık nedenlerindenidir. Sık bronkoskopi ile temizlik sağlanmalı ve kültür sonuçlarına göre yoğun antibiyoterapi tedavi başlanmalıdır. Kistik fibroziste *Burkholderia Cepacia* kolonizasyonu tedavide başarısızlığa neden olur.

#### - Fungal

En sık *Aspergillus* enfeksiyonu izlenir, profilaktik tedaviye rağmen kolonizasyon sonrası eradikasyonu zordur.

#### - Viral

Sitomegalovirüs enfeksiyonu daha az sıklıkla izlenir ancak klinik tablosu respiratuar sinsityal virüs, influenza, adenovirüs enfeksiyonlarından daha kötü izlenir.

### ENFEKSİYON DIŞI KOMPLİKASYONLAR

#### - Böbrek yetmezliği

En sık rastlanan ameliyat sonrası komplikasyondur. Ameliyat sonrası insidansı bir yılda %25.5, beş

yılda %37.8 olarak bildirilmiştir. Kreatinin değerinin >2.5 mg/dL ve kronik böbrek yetmezliği gelişmesinin mortaliteyi 4-5 kat artırdığı bildirilmiştir.<sup>[35,36]</sup>

#### - Gastrointestinal komplikasyonları

İmmün süpresif tedavi nedeni ile gelişir ve hastaların %60'dan fazlasında vardır. Erken ameliyat sonrası dönemde ileus, kolon perforasyonu önemli bulgulardır. Bulantı, kusma, reflü, dairesel kabızlık ve karın ağrısı sık görülür. Gastrointestinal reflü ve sık aspirasyonların BOS gelişimi üzerinde etkileri bilinmesine rağmen son dönemdeki çalışmalarda anti-reflü cerrahisinin etkinliği tartışmalıdır.

#### - Diyabetes mellitus

Diyabet gelişme oranı birinci yılda %24.3 iken, beşinci yılda %33.5 olarak bildirilmiştir.

#### - Kardiyovasküler komplikasyonlar

İmmün süpresif tedavilerde hipertansiyon ve hiperlipidemi geliştirme sıklığına ek olarak böbrek yetmezliği ve diyabet varlığı morbiditeyi artırmaktadır.

#### - Hematolojik komplikasyonlar

Tüm solid organ nakillerinde sitopeni en sık rastlanan hematolojik komplikasyondur. İmmün süpresif ilaçlar (azotioprin, mikofenolat mofetil) ve profilaktik antibiyotiklere bağlı kemik iliği süpresyonu nedeni ile gelişir.

#### - Tromboembolik hastalık

#### - Osteoporoz

#### - Avasküler nekroz

#### - Nörolojik komplikasyonlar

#### - Malignite

#### - Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (Tablo 6).<sup>[37]</sup>

**Tablo 6. Nakil sonrası erken dönem komplikasyonlar ve radyolojik bulguları**

Komplikasyon zamanı	Radyolojik bulgu
Ameliyat sonrası çıkış (24 saat)	
Ameliyat sonrası konsolidasyon	Pnömotoraks, hemotoraks, kollaps
Frenik sinir hasarı	Diyafraimin yukarı yer değiştirmesi
Boyut uygunsuzluğu	Atelektazi, hiperinflasyon
Hiperakut rejeksiyon	Akciğer parankiminin yaygın infiltrasyonu
Erken (24 saat-1 hafta)	
Reperfüzyon hasarı	Perihiler haze, peribronşiyal kalınlaşma
Plevral komplikasyonlar	Hemotoraks, pnömotoraks, ampiyem
Akut rejeksiyon	İntra-interlober septal kalınlaşma, buzlu cam
Pnömoni	Lober, yaygın infiltrasyon, kavitasyon, nodül
(1-8 hafta)	
Bronşiyal ayrışma	Perianastomotik hava, bronşiyal düzensizlik
Kandida, <i>Aspergillus</i>	Düzensiz nodül, buzlu cam, hava boşlukları
Sitomegalovirüs	Nodül, buzlu cam, retiküler opasiteler



## UZUN DÖNEM TAKİP

Hasta seçimi, ameliyat tekniklerinin gelişmesi ve erken ameliyat sonrası bakımın düzenlenmesi ile akciğer nakli sonrası erken dönem sağkalım oranı artmıştır. Uluslararası Kalp Akciğer Derneği'nin verilerine göre ilk üç aylık sağkalım %87 iken, 12 aylık sağkalım %78 olarak bildirilmiştir.<sup>[37]</sup>

Nakil sonrası ilk yılda mortalite nedeni sitomegalovirüs dışı enfeksiyonlar ve greft yetmezliği olarak bildirilmiştir. Ayrıca altta yatan hastalık da erken dönem mortalitede belirleyici faktör olmaktadır. Uluslararası Kalp Akciğer Derneği'nin verilerine göre ilk bir yılda pulmoner hipertansiyon ve idiyopatik pulmoner fibroza ait mortalite oranı kistik fibroz ve amfizem olgularından daha yüksektir. İki taraflı akciğer nakli de tek akciğer nakli ile karşılaştırıldığında erken ameliyat sonrası mortalite oranı daha yüksektir. Geç dönem mortalitenin en önemli nedeni ise obliteratif bronşiolit olarak tanımlanmıştır.

Akciğer naklinde 30 yılda ulaşılan uzun dönem sağkalımlar üç yılda %62, beş yılda %50 ve 10 yılda %26 olarak bildirilmiştir. En önemli sağkalım avantajı iki taraflı akciğer naklinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve kistik fibrozis hastalarında ve tek akciğer naklinde ise idiyopatik pulmoner fibroz hastalarında tanımlanmıştır.

### 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. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. 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;25:745-55.
2. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:335-9.
3. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1-15.
4. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1009-24.
5. Verleden GM, Fisher AJ. Indication, patient selection and timing of referral for lung transplantation. *Eur Respir Mon* 2009;45:1-5.
6. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:703-9.
7. Buyukkale S, Bakan ND, Isgorucu O, Citak N, Cenger D, Demir A, et al. First 24 lung transplantations: Single center results from Turkey. *Eur Resp J* 2014;44 (Suppl 58):P2450.
8. Inci I, Schuurmans MM, Boehler A, Weder W. Zurich University Hospital lung transplantation programme: update 2012. *Swiss Med Wkly* 2013;143:13836.
9. Bonser RS, Taylor R, Collett D, Thomas HL, Dark JH, Neuberger J. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet* 2012;380:747-55.
10. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:710-6.
11. Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001;357:825-9.
12. Aigner C, Slama A, Hötzenecker K, Scheed A, Urbanek B, Schmid W, et al. Clinical ex vivo lung perfusion--pushing the limits. *Am J Transplant* 2012;12:1839-47.
13. Nakajima D, Chen F, Yamada T, Sakamoto J, Ohsumi A, Bando T, et al. Reconditioning of lungs donated after circulatory death with normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:187-93.
14. Wierup P, Haraldsson A, Nilsson F, Pierre L, Scherstén H, Silverborn M, et al. Ex vivo evaluation of nonacceptable donor lungs. *Ann Thorac Surg* 2006;81:460-6.
15. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, Pierre L, Algotsson L, Ekmehag B, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2009;87:255-60.
16. Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN, Azad S, Binnie M, Chow CW, et al. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:547-56.
17. Lang G, Taghavi S, Aigner C, Rényi-Vámos F, Jaksch P, Augustin V, et al. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications. *Transplantation* 2012;93:729-36.
18. Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, Shigemura N, D'Cunha J, Bhamra JK, et al. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2014;98:1936-42.

19. Marasco SF, Than S, Keating D, Westall G, Whitford H, Snell G, et al. Cadaveric lobar lung transplantation: technical aspects. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1836-42.
20. Keating DT, Marasco SF, Negri J, Esmore D, Burton JH, Griffiths AP, et al. Long-term outcomes of cadaveric lobar lung transplantation: helping to maximize resources. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:439-44.
21. Aigner C, Winkler G, Jaksch P, Ankersmit J, Marta G, Taghavi S, et al. Size-reduced lung transplantation: an advanced operative strategy to alleviate donor organ shortage. *Transplant Proc* 2004;36:2801-5.
22. Date H, Sato M, Aoyama A, Yamada T, Mizota T, Kinoshita H, et al. Living-donor lobar lung transplantation provides similar survival to cadaveric lung transplantation even for very ill patients†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;47:967-72.
23. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP. Improved technique for bilateral lung transplantation: rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg* 1990;49:785-91.
24. 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.
25. Kroegel C, Hekmat K, Möser A, Happe J, Walther R, Reissig A. Airway complications following lung transplantation-clinic, diagnosis, and interventional management. *Pneumologie* 2011;65:293-307. [Abstract]
26. Jiang X, Malkovskiy AV, Tian W, Sung YK, Sun W, Hsu JL, et al. Promotion of airway anastomotic microvascular regeneration and alleviation of airway ischemia by deferoxamine nanoparticles. *Biomaterials* 2014;35:803-13.
27. Currey J, Pilcher DV, Davies A, Scheinkestel C, Botti M, Bailey M, et al. Implementation of a management guideline aimed at minimizing the severity of primary graft dysfunction after lung transplant. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:154-61.
28. McIlroy DR, Pilcher DV, Snell GI. Does anaesthetic management affect early outcomes after lung transplant? An exploratory analysis. *Br J Anaesth* 2009;102:506-14.
29. Biscotti M, Sonett J, Bacchetta M. ECMO as bridge to lung transplant. *Thorac Surg Clin* 2015;25:17-25.
30. Toyoda Y, Bhama JK, Shigemura N, Zaldonis D, Pilewski J, Crespo M, et al. Efficacy of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:1065-70.
31. Lafarge M, Mordant P, Thabut G, Brouchet L, Falcoz PE, Haloun A, et al. Experience of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation in France. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:905-13.
32. Hoopes CW, Kukreja J, Golden J, Davenport DL, Diaz-Guzman E, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:862-7.
33. Woodrow JP, Shlobin OA, Barnett SD, Burton N, Nathan SD. Comparison of bronchiolitis obliterans syndrome to other forms of chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:1159-64.
34. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, Roberts HC, Hwang DM, Haroon A, et al. Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:735-42.
35. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:782-95.
36. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
37. Schuurmans MM, Benden C, Inci I. Practical approach to early postoperative management of lung transplant recipients. *Swiss Med Wkly* 2013;143:13773.