

KİSTİK FİBROZİSTE AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

ÖNEMLİ NOKTALAR

- Akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımıdır.
- En iyi faydanın sağlanabilmesi için, hastaların erken zamanda transplantasyon için değerlendirilmesi gereklidir. FEV₁ <%30 olan, beslenme durumu ve egzersiz toleransı bozuk hastalar, transplantasyon ekibine danışılmalıdır. Ancak, kadınlar, küçük yaşta hastalar, hızlı kötüleşenler ve masif hemoptizi ya da sık pulmoner alevlenme gösteren hastalar, bu noktaya gelmeden nakil ekibiyle konsülte edilmelidir.
- KF'te akciğer transplantasyonu için az miktarda kesin kontraindikasyonlar vardır.
- Transplantasyon sonrası mortalitenin en sık nedeni birinci yılda enfeksiyonlar, birinci yıldan sonra da bronşiolitis obliterans'tır.

İlk kez 1963 yılında erişkinde yapılmaya başlanan akciğer transplantasyonu, ancak 1986 da pediatrik yaş grubunda uygulanmaya başlamıştır. Genel olarak akciğer nakli, diğer medikal tedavilere rağmen terminal dönem akciğer hastalığı veya hayatı tehdit eden pulmoner vasküler hastalığı olan seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır. En sık endikasyonlar, yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. Süt çocuklarında konjenital kalp hastalıkları en sık endikasyon iken, diğer yaş gruplarında kistik fibrozis (KF). Diğer endikasyonlar ise, pulmoner vasküler hastalıklar, interstisyel akciğer hastalıkları ve bronşiolitis obliterans'dır [1]. Genel olarak, akciğer transplantasyonu endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

KF, sistemik bir hastalıktır ve hastaların %95'ten fazlası solunum yetmezliğinden hayatını kaybetmektedir. Son yıllarda, akciğer transplantasyonu, terminal dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalar için yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştiren en önemli tedavi yaklaşımı olarak önerilmektedir [2].

KF'te erişkinlerde yıllık akciğer transplantasyon sayısı, tek ve çift taraflı yaklaşık eşit olmak üzere, ortalama 1700'dür [3]. 1990'lardan sonra transplant sayısı hızla artmış, ancak son yıllarda donör sayısındaki kısıtlılık nedeniyle sınırlı kalmıştır. Başlangıçta, total kalp-akciğer trans-

Tablo 1. Akciğer transplantasyonu endikasyonları

Kistik fibrozis
Konjenital kalp hastalıkları
Primer pulmoner hipertansiyon
Pulmoner vasküler hastalıklar
İdiopatik pulmoner fibrozis
Bronşiolitis obliterans
Surfaktan protein B eksikliğine bağlı gelişen infantil pulmoner alveolar proteinozis
Bronkopulmoner displazi

plantasyonu yapılırken, son yıllarda bilateral akciğer transplantasyonu tercih edilmektedir. Çift taraflı akciğer transplantasyonlarının yaklaşık yarısı KF'li hastalara yapılmıştır. Tek taraflı akciğer transplantasyonu, donör organ kullanımı sayısını artırmakta faydalıdır, ancak KF gibi süpüratif akciğer hastalıkları için uygun bir yöntem değildir. Çocuklarda akciğer transplantasyonu ise, çok az sayıdadır ve yılda yaklaşık 60-70 olgu bildirilmektedir ve bunların çoğu adölesan yaş grubundaki KF'li çocuklardır [4]. Nakil bekleyen olgu sayısı ile donör sayısı arasında büyük farklılık söz konusudur. Bu nedenle hem KF'li hastaları izleyen tedavi merkezleri, hem de transplantasyon yapacak ekibin, hasta için uygun transplant zamanını belirlemesi ve hastayı listeye alması son derece önemlidir [5].

Akciğer Nakli İçin Seçim

Akciğer transplantasyonu uygulanması için gerekli olan kriterler, uluslararası bir rehber olarak 1998 yılında yayınlanmıştır [6]. Akciğer nakli, KF'ye bağlı son dönem akciğer hastalığı olan ve maksimum tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalar için endikedir [5,6]. Aşağıdaki durumlar mevcutsa akciğer nakli düşünülebilir:

- Transplant yapılmazsa hastaya 2 yıl ve altında ömür biçilmesi
- Yaşam kalitesinin kötü olması ve transplantasyon ile düzeleceğinin beklenmesi
- Nakil için spesifik bir kontrendikasyonun olmaması
- Hastaya ve ailesine prosedürün ayrıntılı olarak anlatılması ve bilgilendirilmiş olurun alınması.

Birinci kriterdeki 2 yıllık süre, aslında akciğer kapasitesi kötü olan ve yaşamı 2 yıl öngörülen hastalarda, organ vericisi bulunabilecek ortalama bir süreyi işaret etmektedir.

Tablo 2. KF'te prognostik belirteçler

Klinik bulgu / laboratuvar testi	Belirteç
Spirometre	FEV ₁ , FVC
Egzersiz toleransının bozulması	6 dk yürüyüş mesafesi kısalması Egzersiz esnasında desatürasyon Maksimum oksijen tüketiminde azalma
Kan gazı	İstirahatte hiperkarbi İstirahatte hipoksi
Beslenme bozukluğu	Hipoalbuminemi Anemi Boy kısalığı Boya göre ağırlığın azalması
Hızlı kötüleşme	FEV ₁ 'de hızlı düşüş Sık alevlenme Küçük yaş
Cinsiyet	Kız
Enerji tüketimi artışı	İstirahatte taşikardi
Multisistem tutulumu	Karaciğer hastalığı Diabetes mellitus

Prognoz tahmini, çok sayıda yaşam analizlerinden elde edilmiştir. Bu çalışmalardan ilki 1992'de Kerem ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır [7]. Bu retrospektif analizde FEV₁ <%30, PaO₂ <55mmHg (7.3 kPa) veya PaCO₂ >50 mmHg(6.7 kPa) olan hastalarda 2 yıllık ölüm oranının %50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir. FEV₁ değeri, en önemli mortalite belirteci olarak saptanmıştır. Erişkin çalışmalarında [8,9] ve bir pediatrik çalışmada [10] birçok bireysel faktörün de bağımsız prognostik kriter olduğu gösterilmiştir (Tablo 2). Kerem ve arkadaşlarının kriterleri minör değişikliklerle halen kullanılmaktadır. Kısaca FEV₁ <%30 olan, beslenme durumu ve egzersiz toleransı bozuk hastalar, transplant açısından değerlendirilmelidir. Bununla birlikte kadınlar, çok küçük hastalar, hızlı kötüleşenler ve masif hemoptizi ya da sık respiratuvar alevlenme gösteren hastalar, bu noktaya gelmeden nakil ekibiyle konsülte edilmelidir.

Çocuklarda yaşam süresi tahmininde birkaç önemli nokta vardır. Örneğin bir hastada tekrarlayan pnömotoraks atakları varsa, kötü prognostik kategoride değerlendirilmelidir.

KF'ye bağlı son dönem akciğer hastalığı olan çocuklarda, nefes almada zorluk, tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı sık ve uzun süreli hastane yatışları, egzersiz kapasitesinin kısıtlılığı, oksijene veya non-invazif mekanik ventilasyona (NIMV) bağımlılık gibi nedenlerden dolayı yaşam kalitesi azalmıştır. Akciğer nakli sonrasında yaşam kalitesinde belirgin bir artış olduğu da gösterilmiştir [11]. Çocuklarda yaşam kalitesi analizlerini yapmak da uygulamak da daha zordur. Yeni çalışmalarda daha objektif değerlendirmeler yapılmıştır [12]. Fakat bu yaşam kalitesi skorumla sistemle-

Tablo 3. KF'te transplantasyon kontrendikasyonları**Kesin kontrendikasyonlar**

- Aktif malignansi
- Hepatit B veya C enfeksiyonu
- Ciddi akut hastalık
- Aktif tüberküloz
- Major psikiyatrik hastalık
- Diğer organ disfonksiyonları (Ciddi kardiyak, renal, hepatik hastalık)

Rölatif kontrendikasyonlar

- Ventilatöre bağımlı solunumsal yetmezlik
- Obesite (Vücut kitle indeksi 25 üzeri)
- Ağır beslenme bozukluğu (Vücut kitle indeksi 18 altı)
- HIV enfeksiyonu
- *Burkholderia cenocepacia* enfeksiyonu
- Multirezistan non tüberkülozis mikobakteri enfeksiyonu
- HLA antijen pre-sensitization
- Torasik cerrahi geçirme
- Uzun dönem yüksek doz steroid tedavisi
- Psikososyal zorluklar
- Ciddi osteoporozis veya kas iskelet hastalığı
- Diğer organların minor disfonksiyonu

ri henüz transplant değerlendirmelerinde uygulanmamıştır. Akciğer nakli için değerlendirmeye alınan bir hastanın psikolojik durumunun da uygun olması gereklidir.

Akciğer naklinde kesin bazı kontrendikasyonlar yanı sıra, hasta genelinde değerlendirilmesi gereken birkaç rölatif kontrendikasyon vardır [6]. Bu kontraendikasyonlar Tablo 3'te görülmektedir (Tablo 3). Balgamda *Burkholderia cenocapacia* varlığı, akciğer naklinde kesin kontraendikasyonlar listesinden çıkarılmıştır [13].

Donör Seçimi

Akciğer nakli bekleyen hasta ve donör sayısı arasında büyük farklılık vardır. İngiltere ve Amerika'da yapılan akciğer transplantasyon sayısından, üç kat daha fazla akciğer nakli bekleyen hasta vardır [13]. Akciğerler, vücuttaki diğer organlar içerisinde dış dünya ile devamlı temasta olan bir organ olması nedeniyle, akciğer nakli için ancak %20-30 kadarı uygun olmaktadır. Genellikle travma, enfeksiyon, sıvı yüklenmesi yada konsolidasyon nedeniyle hasar görebilmektedirler.

Orens ve arkadaşları, Uluslararası Kalp Akciğer Nakil Derneği'nin ("International Society for Heart and Lung Transplantation" (ISHLT)) önerileri doğrultusunda standart donör kriterlerini yayınlamışlardır [14]. Geleneksel olarak uygulanan bu kriterlerin çok kısıtlı olduğu, özellikle donörün sigara içme durumu, nakil öncesi dönemde uzun süre ventilatöre bağlı olup olmadığı, hatta akciğer grafisinde minör bulgular olup olmadığı konusunda bilgilerin yetersiz olduğu, bunların da nakil sonrası prognoz üzerine önemli kötü etkileri olduğu belirtilmiştir.

Amerika'da, donör akciğerlerinin bireylere nasıl bir sırayla takılacağı konusunda, büyük değişiklikler yapılmıştır. Listeye yazılma öncelik sırası yerine, hastalara yaşam skalası uygulanarak, transplant öncesi yaşam süreleri ve tahmini post transplant yaşam süreleri hesaplanmakta ve buna göre liste oluşturulmaktadır [15]. Çocuk yaş grubunda yaşam süresi tahmini ile ilgili yeterli çalışma olmadığından çocuklar bu uygulamanın dışında tutulmuştur. İlginç olarak bu yeni sistemin uygulanması ile KF'li hastalara daha çok transplantasyon yapılma şansı doğacaktır. Çünkü KF'li hastaların amfizemli, ya da KOAH'lı hastalara göre transplant öncesi yaşam süreleri daha kötü, fakat transplant sonrası yaşam sürelerinin ise daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir [16].

İngiltere'de donör akciğer seçimleri, kan grubu ve akciğer büyüklüklerinin uygunluğuyla birlikte bekleyen alıcının klinik durumlarına göre yapılmaktadır. Ayrıca beyin ölümü gerçekleşikten sonra organların optimal alınma süreleri ile ilgili çalışmalar da vardır [17]. Bunun dışında alternatif verici kaynakları da araştırılmaktadır [18]. Canlı vericiden lob transplantasyonu uygulamaları da, kadavra akciğerine benzer oranlarda faydalı olmaktadır [19]. Donöre verilen riskler nedeniyle bu metot ikincil bir tedavi yöntemi olarak ele alınmalıdır. Kalbi atmayan donörler ("Non-Heart-beating"), beyin ölümü kriterleri gerçekleşmiş ancak hem takip eden doktorlar hem de ailesinin

daha ileri medikal desteği gereksiz gördüğü kişiler olarak tanımlanmaktadır. Eğer organlarının bağışlanması söz konusu olursa, tıbbi desteğin kesilmesi ve ardından asistolinin gelişmesi ile ölüm onaylandıktan sonra hızlıca organları alınabilir. Bu işlem renal transplantasyonda iyi tanımlanmış bir tedavi metodudur ve akciğer transplantasyonunda uygulanımı da giderek artmaktadır [17,18].

Preoperatif Dönem

KF merkezlerinin amacı, transplantasyon bekleyen hastaları olabildiğince sağlıklı tutmak olmalıdır. Bu da sürekli ve yoğun bir bakım ve takip demektir. Uygun beslenme ve kemik yoğunluğunun korunması son derece önemlidir [20]. Bu faktörler, nakil sonrası bakımda temel noktalarıdır. Hastanın durumunda kötüleşme olursa, NIMV transplantasyon zamanına kadar kullanılabilir [21]. İnvazif ventilasyonun kullanımı ise daha tartışmalıdır. İnvazif ventile edilen hastaların posttransplant prognozları ventile edilmemiş hastalardan daha kötüdür. Ayrıca birçok hasta için ventilasyon sonrası dönemde uygun akciğer vericisi de bulunamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı İngiltere'deki merkezler invazif ventilasyona karşı görüşe sahiptirler. Ancak bu uygulama ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Çünkü önemli olan etik nokta, transplantasyon ihtimalinin destekleyici tedavi ihtiyacının önüne geçmemesi gerektiğidir. Hastanın son günlerine geldiği açıkça ve akciğer transplantasyonu ihtimali uzaksa, hastanın transplant listesinden çıkarılması ve diğer desteklerin uygulanması düşünülmelidir.

Perioperatif Dönem

Erken nakil periyodundaki temel hedef, etkili immünyüpresyonu sağlamak, enfeksiyon riskini en aza indirmek, hastayı mümkün olduğunca hızlı rehabilite etmek ve örneğin böbrek gibi diğer organları da korumaktır. Tabii ki bunları sağlamak transplant ekibindekiler arasında çok sıkı bir ilişki ile mümkündür (Transplant hekimi, cerrah, yoğun bakım sorumlusuyla birlikte deneyimli hemşire ekibi ve torasik organ transplantı konusunda deneyimli radyolog ve patolog).

İmmünyüpresyon

Transplantasyon öncesi hastalara yükleme dozunda immünyüpresyon yapılmaktadır. Bunun için takrolimus yada siklosporin ile azotioipirin ya da mikofenolat mofetil kullanılmaktadır. Takrolimus ve siklosporin kalsinörin inhibitörleridir. Bu ilaçların metabolitleri sitoplazmik kalsinörine bağlanmaktadır ve farklı sitokinlerin (IL-2,3,4,5, TNF-alfa, IFN-gama, GM-CSF) transkripsiyonunu etkilemektedir ve böylece T hücre stimülasyonunu inhibe etmektedirler [22]. Hücre siklusu inhibitörleri (Azotioipirin ve mikofenolat mofetil), DNA, RNA ve pürin sentezini bozarak T ve B lenfosit proliferasyonunu engellemektedir.

Nakil işlemi sırasında ayrıca yüksek doz metil prednizolon uygulanmaktadır. Bazı merkezlerde ilaveten monoklonal antikorlar (basiliksımab, daklizımab) kullanılır.

maktadır. Bunlar T hücrelerindeki IL-2 reseptörlerine irreversibl olarak bağlanmaktadır. Bazı merkezlerde de anti-timosit globülin kullanılmaktadır [23]. Bu ajanların, ilk bir aydaki rejeksiyon riskini azaltabileceği, ancak infeksiyon riski ve ağırlığındaki artış ile daha sonraki yıllarda malignite riskinde artışa neden olabilecekleri dikkate alınmalıdır.

Anti-infektif Tedavi

KF'li hastalarda akciğer nakli döneminde uygun intravenöz antibiyotik profilaksisi gereklidir ve hastanın mobilize olup sekresyonları azalınca kadar devam edilmelidir [13,24]. Akciğerler çıkarıldığında da, toraks boşluğunu korumak amacıyla serum fizyolojik veya bir antibiyotikli solüsyonla yıkamak faydalı olabilir. Transplant öncesi fungal kolonizasyon olduğu bilinenlere de, antifungal profilaksi eklemek, postoperatif fungal infeksiyon riskini azaltacaktır.

Yoğun Bakım Yönetimi ve Rehabilitasyon

Transplantasyon sonrası, ventilatör desteği alan hastalara inotropik destek genellikle gereklidir. Kardiyopulmoner by-pass yapılmışsa mutlaka verilmelidir. Hastanın relatif olarak hipovolemik olarak tutulması, akciğer ödemi gelişmesini engeller. Renal fonksiyonlar çok yakın izlenmeli, özellikle kalsinörin inhibitörleri alanlarda daha dikkatli olmalıdır. Nakil yapılan hastaların çoğunda erken dönemde geçici bir paralitik ileus tablosu oluşmaktadır. Ancak bunun distal ileal obstrüksiyona ilerlemesine izin verilmemelidir. Bu nedenle birçok merkezde çok erken dönemde düşük miktarda enteral beslenmeye geçilmektedir. Ayrıca bazı merkezler erken postoperatif dönem süresince bu beslemeye laktuloz veya N-asetil sistein de eklemektedirler [25]. Hastaların çoğu ilk 24 saat içinde ekstübe olabilmektedir. Sonrasında da hasta hızlı bir şekilde mobilize edilmelidir. Böylece biriken sekresyonların atılımı kolaylaşır. Ekstübasyondaki gecikme birkaç durumda olmaktadır. En önemli sebep primer graft yetersizliğidir (PGF). Klinik, fizyolojik ve radyolojik olarak akut respiratuar distres sendromuna benzer. PGF, transplant alıcılarının yaklaşık %10'unda gelişmektedir. Bu sıklık marjinal vericilerde ve akciğer iskemi süresinin 6 saati geçtiği durumlarda artmaktadır. Tanı klinik bulgulara ve diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanmaktadır. PGF'nin patofizyolojisi, alveoler kapiller kaçış ile ilişkilidir. Spesifik tedavisi yoktur, destek tedavi uygulanır [26].

Ekstübasyonu takiben amaç hastayı rehabilite etmektir. Daha sonrasında komplikasyonlar açısından izlem de çok önemlidir. En sık görülenler de alt solunum yolu enfeksiyonları ve akut rejeksiyondur. Merkezlerin çoğu hasta taburcu edilmeden önce en az bir kez bronkoskopik biyopsi ve lavaj uygulamaktadır. Komplikasyonsuz bir nakilde ortalama hastanede kalış süresi 2-3 haftadır. Çocuklarda ve diğer hastalıkları olanlarda bu süre biraz daha uzundur.

Posttransplant Dönem

Bu dönemdeki izlemin amacı, yeterli immüsupresyonun sağlanması, non-immün saldırılardan greftin korun-

ması, diğer organların immüsupressif tedavilerin istenmeyen etkilerinden korunması (özellikle renal yetmezlik) ve komplikasyonların izlenmesidir.

İmmüsupresyon

Transplant hastalarının çoğu, yaşamları boyunca üç immüsupressif tedavi almak durumundadır [3,4]. Bunlar, kalsinörin inhibitörü, hücre siklus inhibitörü ve prednizolondur. İmmüsupresyona bağlı infeksiyon riski ve malignite riski önemlidir. Ayrıca diğer bazı spesifik riskler de vardır.

Kalsinörin inhibitörlerinin terapötik sınırları dardır ve önemli yan etkileri vardır. Oral uygulama sonrası absorpsiyonu zayıftır ve bu KF'li hastalarda daha da belirgindir. Her iki ilaç da günde iki kez uygulanır, doz ayarlaması kan düzeyine göre yapılır. Ancak bu düzeylerin sistemik dağılımı tam yansıtmadığına dair yayınlar çıkmaktadır [27]. Son yıllarda siklosporin yerine takrolimus kullanma yönünde bir eğilim vardır. Bu eğilimin nedeni renal transplantasyonlarda biraz daha etkili bulunmasından kaynaklanmaktadır [28]. İki ilaç arasındaki açık bir farklılık ise yan etki profilleridir. Siklosporin sıklıkla hirsutismus ve diş eti hipertrofisi yapmaktadır. Bu durum özellikle kızlarda ve genç kadınlarda rahatsız edici bir durum yaratmakta ve psikolojik olarak da etkilediğinden ilacın düzenli alınmasında da isteksizliğe sebep olmaktadır. Ancak takrolimusta da nakil sonrası diabetes mellitus insidansı daha sık bildirilmektedir. Azatiopürin yerine mikofenolat mofetil kullanımının kardiyak ve renal transplant hastalarında akut rejeksiyon insidansını azalttığı bildirilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada ise, akciğer nakil hastalarında mikofenolat mofetilin azatiopürine 6 aylık yaşam oranı ve akut rejeksiyon insidansı açısından bir üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir [29].

Anti-infektif Tedavi

Uygulamalar merkezler arasında değişkenlik göstermektedir. Yaklaşık 6 ay süresince nebülize anti-pseudomonal antibiyotik (genellikle kolistin) kullanımı önerilmektedir. Tüm hastalar çeşitli antifungal profilaksiler almaktadır (oral itrakonazol ya da nebülize amfoterisin ve oral nistatin) [30]. Sitomegalovirus aktivasyonu açısından orta ya da yüksek riskli hastalara, yaklaşık üç ay boyunca profilaktik valgansiklovir verilmektedir [31]. Trimetoprim sülfometoksazol de 3 ay veya daha uzun süreyle *Pneumocystis carini* profilaksisi için kullanılmaktadır [32].

Akciğer transplantasyonu yapılan olgularda, özellikle ilk bir yıl içinde IgG ve IgM değerlerindeki düşüşün sık enfeksiyon ve hastaneye yatış ile orantılı olduğu gösterilmiştir [33].

Graftın İzlemi

Taburcu olduktan sonra hastalara portabl spirometre verilip günlük solunum fonksiyon testi yapmaları ve kaydetmeleri öğretilerek, %10'dan fazla düşüş olduğunda bildirmeleri gerektiği konusunda eğitim verilmektedir.

Hastada akut solunum semptomları geliştiğinde hızlı tanı ve tedavi son derece önemlidir. Akut rejeksiyonun klinik görüntüsü non-spesifiktir ve enfeksiyondan ayırt edilemez. Öksürük yorgunluk, hafif ateş ve akciğer fonksiyonlarında hafif azalma mutlaka değerlendirmeyi gerektirir [34]. Akciğer grafi bulguları başlangıçta normal olabilir. Ancak grafi bulguları olsa bile enfeksiyondan ayırt edilemez. Fraksiyone ekshale nitrik oksid konsantrasyonu ölçümünün akut rejeksiyonda non-invazif bir metot olduğu ileri sürülmüşse de duyarlılığı ve özgüllüğü açık değildir [35]. Hastaların çoğunda acil bronkoskopi, lavaj ve transbronşiyal biyopsi gereklidir. Uluslararası Kalp Akciğer Nakil Derneği tarafından rejeksiyonun değerlendirilmesi için biyopsilerde bir dereceleme sistemi geliştirilmiştir [36]. Perivasküler ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı A0'dan (akut rejeksiyon yok), A4'e kadar (ağır rejeksiyon) derecelendirilmiştir. İlaveten havayolu inflamasyonunun varlığı da, B0'dan B4'e kadar (ağır inflamasyon) derecelendirilmiştir. Biyopside orta-ağır rejeksiyon (A3, A4) varsa bu durum 3-5 günlük yüksek doz metil prednizolon tedavisi ile düzeltilebilmektedir. Bazen antitimosit globulin gibi daha yoğun tedaviler gerekli olabilmektedir. A2 düzeyindeki bir rejeksiyonda doğru yaklaşım konusu ise daha tartışmalıdır. Bazı merkezlerde kısa süreli oral prednizolon kullanılmaktadır [37]. A1 rejeksiyonlarda genellikle tedavi gerekmemektedir.

İnterstisyel değişiklik olmayan olgularda havayolu inflamasyonu varlığının önemi açık değildir. Ancak bunun sonradan gelişebilecek olan bronşolitise obliteransla ilişkisi olduğuna dair bazı yayınlar vardır [38]. Ayrıca yüksek doz steroide her zaman yanıt vermemektedir. Lavajlardaki enfeksiyon varlığı her zaman ciddiye alınmalıdır. Pozitif bakteri veya mantar kültürü durumlarında gerekli tedavi başlanmalıdır. BAL'da respiratuvar virüslerin saptanması daha sorunludur. Çünkü ancak birkaç tane spesifik antiviral ajan vardır.

Birçok merkezde, geleneksel olarak ilk yıl içinde asemptomatik hastalara rutin olarak bronkoskopi ve biyopsiler yapılmaktadır. Tartışmalı olan bu işlemlerin yapılmasının asemptomatik hafif rejeksiyon veya asemptomatik hafif enfeksiyonları saptaması konusunda şüphe yoktur ancak bu durumlarda tedavi verilmesinin uzun süreli prognoza etkisinin olup olmadığı da bilinmemektedir. 1997'de İngiltere'de Tam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sürveyans biyopsisi yapılan 75 hasta ile yapılmayanlar arasında bir farklılık saptanmamıştır [39]. Ancak bu çalışmada da sürveyans biyopsisi yapılmayan hastalara da, yapılanlar kadar biyopsi yapıldığı saptanmıştır. Bunun nedeni olarak da semptomatik dönemlerde daha fazla biyopsi yapılmış olması gösterilmiştir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada, asemptomatik hastalarda biyopsiler ile rejeksiyon ve enfeksiyon yakalanma oranı %40 olarak bildirilmiştir.

Düşük dereceli rejeksiyonun klinik önemi bilinmemektedir. Hopkins ve arkadaşlarının [37] 128 hastada 1159 transbronşiyal biyopsiyi inceledikleri çalışmada, %24'ünde A1 rejeksiyon saptanmış ve bunların çoğunun

da asemptomatik hastalar olduğu bildirilmiştir. A1 rejeksiyonu olan bu hastaların %34.5'i daha sonra, yüksek dereceli rejeksiyona veya lenfositik bronşiolitise ilerlemiş. Ayrıca multipl A1 lezyonları olan hastaların %68'inde daha sonra bronşiolitise obliterans sendromu geliştiği gösterilmiştir.

Enfeksiyöz Olmayan Komplikasyonlar

Nakil sonrası erken ve geç dönemde farklı komplikasyonlar görülebilmektedir. Erken olanlar genellikle bronşial anastomozlarla ilgilidir [40]. Bronşial arter dolaşımının yokluğunda, anastomozun iyileşmesi pulmoner kollaterallerden retrograd akıma bağlıdır. Bu iyileşme steroidler ve nakil sonrası gelişen enfeksiyonlardan olumsuz etkilenmektedir. Nakilin erken günlerinde gelişen nekroz ve bunu takiben gelişen stenoz önemli komplikasyonlardır. Cerrahi tekniklerdeki gelişmeler, özellikle anastomozların daha distalden uygulanması bu komplikasyonların insidansını azaltmıştır. Bronşial stenozun geliştiği en sık dönem, nakil sonrası 2-4 ay arasındadır. Tedavisi ise, balon dilatasyonudur ancak uzun süreli etki için tekrar uygulamalar gereklidir [41]. Darlık granülom oluşumuna bağlıysa, tekrarlanan lazer uygulamaları faydalı olabilir. Etkili olmazsa, genişleyebilen bir bronşial stent yerleştirilebilir [42]. Diğer erken komplikasyonlar, frenik sinir hasarı, vagal sinir hasarıdır. Frenik sinir hasarı ile diyafram fonksiyonu bozulurken, vagal sinir hasarı ile mide boşalmasında gecikme olmaktadır.

Nakil sonrası geç komplikasyonlar ise, malignite insidansının artması ve kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı böbrek yetmezliğidir. Nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık (PTLD), rölatif olarak benign B lenfosit proliferasyonundan, monoklonal lenfomaya kadar değişebilen heterojen bir klinik tablodur. Nadiren T hücre veya diğer hücre kökenli de olabilmektedir. İnsidansı akciğer nakillerinde diğer solid organ nakillerine göre daha fazladır ve çocuklarda erişkinlerden daha sık görülmektedir. Çocuk alıcılarda yaşamları süresince görülme sıklığı %7 olarak bildirilmiştir. İmmünsüpresyona bağlı olarak normal T hücre fonksiyonunun kaybı sonucunda, EBV ile enfekte B hücrelerinin klonal çoğalmasına bağlıdır. Daha önceleri mortalitesi yüksek olan PTLN'in 1 yıllık yaşam oranı %50 idi. Anti-B hücre monoklonal antikor tedavisi (Ritüksimab) ile yaşam oranları giderek artmaktadır.

Yaşam boyu immünsüpresyon yapılması kanser riskini artırdığı gibi, gelişen kanserler de daha agresif seyirli olmaktadır [41]. PTLN'ye ilaveten kardiyotorasik transplant alıcılarında gelişen en sık kanser tipleri cilt kanserleri, akciğer kanserleri, prostat kanserleri ve Kaposi sarkomudur. Transplant alıcılarının güneş ışığına çok maruz kalmamaları önerilmektedir.

Nakil sonrası kalsinörin inhibitörü kullanımına bağlı olarak böbrek yetmezliği çok yaygın bir komplikasyondur [3,4]. Böbrek toksisitesi açısından siklosporin ve takrolimus arasında fark yoktur. KF'li hastalar, önceden aminoglikozit kullanmış olmaları nedeniyle renal toksisiteye daha yatkındırlar. Böbrek yetmezliği tedavisi oldukça

güçtür. Böbrek yetmezliği geliştiğinde, kalsinörin inhibitörünün kesilmesi, alternatif immün süpresan olarak sirolimus veya everolimus geçilmesi önerilmektedir [43]. Ancak bu ilaçların uzun dönem etkinlikleri hakkında yeterli veri yoktur ve rejeksiyon riski veya bronşiolitis obliterans sendromu gelişme sıklığı henüz bilinmemektedir. Akciğer nakli sonrası görülen enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Transplant Dışı Komplikasyonlar

Transplanta giden KF'li hastalarda, KF ile ilişkili diğer komplikasyonlar açısından izleme devam edilmelidir. Özellikle kemik hastalığı, diyabet, büyüme geriliği KF'li hastalarda genel popülasyondan daha sık görülmektedir.

Uzun Süreli Prognoz

Diğer solid organ transplant alıcıları ile karşılaştırıldığında akciğer nakli yapılan hastalarda komplikasyon insidansı daha yüksektir [3]. Ayrıca çocuklardaki prognozun erişkinlerden daha kötü olduğuna dair veriler vardır. Ancak bu kısmen çocuklarda daha az transplantasyon yapılmasıyla ilişkili olabilir [4]. Örneğin transplantasyon bekleyen çocuklarda, median yaşam şansı 5-6 yılken, erişkinlerde 1 yıllık yaşam %75, 5 yıllık yaşam şansı %45'dir.

Posttransplant Bronşiolitis Obliterans

Transplantasyonun ilk yılında mortalitenin en sık nedeni, enfeksiyonlardır. Cerrahi komplikasyonların, ağır rejeksiyonun ya da primer graft disfonksiyonunun nihai sonucu enfeksiyondur. Birinci yıldan sonra ise ölümün en sık nedeni bronşiolitis obliterans (BO) [3,4]. Transplantasyonun beşinci yılından sonra yaşayanlarda %70'e kadar görülmekte ve genellikle solunum yetmezliğine ilerlemektedir. Kesin tanı, histolojik olarak tanımlanmaktadır. Ancak bunu göstermek her zaman mümkün olmamaktadır. Yeterli doku örneğini, transbronşial doku örneği almak nadiren yeterli olmaktadır. Açık akciğer biyopsisi de oldukça risklidir. Bu nedenle bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) denilen klinik bulguların tanımlandığı bir antite geliştirilmiştir [44]. BOS, aslında akciğer fonksiyonlarındaki irreversibl kaybı tanımlamaktadır. (Diğer nedenler ekarte edildikten sonra) ve BOS 0 p'den, BOS 3'e kadar değerlendirilmiştir (Tablo 5).

BO ve BOS daha önce kronik rejeksiyonun bir formu olarak tanımlanmıştır. Ancak BOS gelişimine katkıda bulunan birçok faktör vardır. Özellikle de reflü ya da enfeksiyonlar gibi nonimmün patolojiler, greft disfonksiyonuna yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalarda transplantasyon yapılanlarda gastroözefageal reflü hastalığının çok yüksek oranda görüldüğü ve reflü cerrahisi ile prognozun oldukça düzeldiği gösterilmiştir [45]. Ayrıca birkaç merkez düşük doz makrolit tedavisinin bir çok hastada greft fonksiyonunu iyileştirdiğini bildirmiştir [46]. Bunun mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. BO gelişen hastaların bir kısmı stabilize edilebilmekte ve kısıtlı akciğer fonksiyonları ile yıllarca yaşayabilmektedir. BO ya

Tablo 4. Akciğer nakli sonrası görülen nonenfeksiyöz komplikasyonlar

Erken dönem

- Anastomatik stenoz
- Frenik sinir yaralanması
- Vagal sinir yaralanması

Geç dönem

- Malignansi, özellikle lenfoproliferatif hastalık
- Nefrotoksisite
- Hipertansiyon
- Osteoporoz
- Büyüme geriliği (Çocuklarda)
- Diabetes mellitus
- Hiperürisemi, gut

Tablo 5. Bronşiolitis obliterans sendromu (BOS) derecelendirilmesi

Derece	Tanımlama
BOS 0	FEV ₁ %90 üzeri ve FEF ₂₅₋₇₅ %75 üzeri
BOS 0-P	FEV ₁ %81-90 ve/veya FEF ₂₅₋₇₅ %75 altı
BOS 1	FEV ₁ %66-80
BOS 2	FEV ₁ %51-65
BOS 3	FEV ₁ %50 altı

da BOS transplantasyonu takiben geç ölümlerin en sık nedenidir. Bu da uzun dönem prognozun kötü olmasının en önemli nedenidir [3,4].

Retransplantasyon

Tekrarlayan akciğer transplantasyonu nadiren uygulanmıştır. [3,4] Bunun en önemli nedeni, organ bulunamaması ve ilave risk faktörlerinin varlığıdır [47]. Özellikle tekrarlayan cerrahi çok zor olmaktadır. Ayrıca, sistemik komplikasyonlar, örneğin renal disfonksiyonlar çok daha fazla görülmektedir.

Büyüme ve Gelişme

Transplantasyon merkezlerine başvuran çocukların çoğu, kronik hastalığa bağlı gelişme geriliğine sahiptir. Transplantasyon başarılı olsa bile, idamede kullanılan steroidler de lineer büyümeye etkilidir [48]. Bir çocukta rejeksiyon epizodları yoksa, büyüme hızını yakalayabilmek için mümkün olan en düşük steroid dozu tercih edilmelidir. Bu durumlarda büyüme hormonu kullanımı tartışmalıdır. Büyüme hormonunun akut rejeksiyonu tetikleyebileceği bildirilmektedir [49].

Psikososyal Durum

Kronik hastalıkları nedeniyle, fiziksel ve duygusal yönden immatür olan transplant alıcılarına, başarılı bir transplantasyon, daha önce yapamadıkları birçok şeyi yapma imkanı vermektedir. Bu dönem puberteye denk geldiyse,

değişikliklere adapte olmak daha zor olmaktadır [50]. Tedaviye uyum gösterilmemesi, kötü gidişin önemli bir nedenidir. Bu problemler özellikle 13-19 yaş grubu hastalarda daha sık görülmektedir. Birçok merkezde adölesanlar kendi tedavi ve bakımlarını yapmaları yönünde eğitilmekte ve tedaviye uyum açısında pratik noktalar öğretilmektedir [51].

Sonuç olarak, akciğer nakli terminal dönem KF'li erişkin ve çocuk hastalarda kabul edilen ve uygulanan bir tedavi yöntemi olmuştur. Prognoz yavaş bir şekilde iyileşmektedir ve halen diğer nakillerden geridedir. Ancak yine de, bu hastalarda yaşam kalitesini artırmakta ve yaşam süresini uzatmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Faro A, Mallory GB, Visner GA, et al. American Society of Transplantation Executive Summary on Pediatric Lung Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 285-92.
2. Aurora P, Carby Martin, Sweet S. Selection of cystic fibrosis patients for lung transplantation. *Cur Opin Pulm Med* 2008; 14: 589-94.
3. 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: 956-67.
4. Aurora P. When should children be referred for lung or heart-lung transplantation? *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26: 116-8.
5. Minai OA, Budev MM. Referral for lung transplantation: a moving target. *Chest* 2005; 127: 705-7.
6. Yankaskas JR, Mallory GBJ. Lung transplantation in cystic fibrosis: consensus conference statement. *Chest* 1998; 113: 217-26.
7. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1992; 326: 1187-91.
8. Studer SM, Krishnan JA, Orens JB. Indications for lung transplant referral: physician attitudes. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 716-7.
9. Vizza CD, Yusef RD, Lynch JP, et al. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 819-25.
10. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 16: 1056-60.
11. Smeritschnig B, Jaksch P, Kocher A, et al. Quality of life after lung transplantation: a cross-sectional study. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 474-80.
12. Modi AC, Quittner AL. Validation of a disease-specific measure of health-related quality of life for children with cystic fibrosis. *J Pediatr Psychol* 2003; 28: 535-45.
13. De Soya A, McDowell A, Archer L, et al. *Burkholderia cepacia* complex genomovars and pulmonary transplantation outcomes in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 1780-1.
14. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1183-200.
15. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Pro/Con debate: lung allocation should be based on medical urgency and transplant survival and not on waiting time. *Chest* 2005; 128: 407-15.
16. 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: 24-7.
17. Studer SM, Orens JB. Cadaveric donor selection and management. *Respir Care Clin N Am* 2004; 10: 459-71.
18. Egan TM. Non-heart-beating donors in thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 3-10.
19. Barr ML, Schenkel FA, Bowdish ME, Starnes VA. Living donor lobar lung transplantation: current status and future directions. *Transplant Proc* 2005; 37: 3983-6.
20. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, et al. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 1097-103.
21. Madden BP, Kariyawasam H, Siddiqi AJ, Machin A, Pryor JA, Hodson ME. Noninvasive ventilation in cystic fibrosis patients with acute or chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 310-3.
22. Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323-7.
23. Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, anti-thymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1282-90.
24. Dobbin C, Maley M, Harkness J, 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: 277-82.
25. Egan JJ, Woodcock AA, Webb AK. Management of cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Roy Soc Med* 1997; 90: 47-58.
26. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE, et al. Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 161-5.
27. Nahsan B, Cole E, Levy G, Thervet E. Clinical validation studies of Neoral V(2) monitoring: a review. *Transplantation* 2002; 73: S3-11.
28. Trede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511-7.
29. Palmer SM, Baz MA, Sanders L, et al. Results of a randomized, prospective, multicenter trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in the prevention of acute lung allograft rejection. *Transplantation* 2001; 71: 1772-6.
30. Dummer JS, Lazariashvili N, Barnes J, Ninan M, Milstone AP. A survey of antifungal management in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1376-81.
31. Humar A, Kumar D, Preiksaitis J, et al. A trial of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus prevention in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 1462-8.
32. Faul JL, Akindipe OA, Berry GJ, et al. Recurrent *Pneumocystis carini* colonization in a heart-lung transplant recipient on long-term trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 384-7.
33. Robertson J, Elidemir O, Saz EU, Gulen F, et al. Hypogammaglobulinemia: Incidence, risk factors, and outcomes following pediatric lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 754-9.
34. De Vito Dabbs A, Hoffman LA, Iacono AT, Zullo TG, McCurry KR, Dauber JH. Are symptom reports useful for differentiating between acute rejection and pulmonary

- infection after lung transplantation? *Heart Lung* 2004; 33: 372-80.
35. Verleden GM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE, Vanhaecke J. Accuracy of exhaled nitric oxide measurements for the diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 730-3.
 36. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. For the Lung Rejection Study Group. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 1-15.
 37. Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, et al. Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1022-6.
 38. Husain AN, Siddiqui MT, Holmes EW, et al. Analysis of risk factors for the development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 829-33.
 39. Tamm M, Sharples LD, Higenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplantation: surveillance biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1705-10.
 40. Choong CK, Sweet SC, Zoole JB, et al. Bronchial airway anastomotic complications after pediatric lung transplantation: incidence, cause, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 198-203.
 41. Orons PD, Amesur NB, Dauber JH, Zajko AB, Keenan RJ, Iacono AT. Balloon dilation and endobronchial stent placement for bronchial strictures after lung transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11: 89-99.
 42. Kotloff RM, Ahya VN. Medical complications of lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 23: 334-42.
 43. Snell GI, Lewvey BJ, Chin W, et al. Sirolimus allows renal recovery in lung and heart transplant recipients with chronic renal impairment. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 540-6.
 44. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
 45. Hartwig MG, Apel JZ, Davis RD. Antireflux surgery in the setting of lung transplantation: strategies for treating gastroesophageal reflux disease in a high-risk population. *Thorac Surg Clin* 2005; 15: 417-27.
 46. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, Saute M, Bakal I, Kramer MR. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1440-3.
 47. Brugiere O, Thabut G, Castier Y, et al. Lung retransplantation for bronchiolitis obliterans syndrome: long term follow up in a series of 15 recipients. *Chest* 2003; 123: 1832-7.
 48. Saland JM. Osseous complications of pediatric transplantation. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 400-15.
 49. Acott PD, Pernica JM. Growth hormone therapy before and after pediatric renal transplant. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 426-40.
 50. Wray J, Radley-Smith R. Beyond the first year after pediatric heart or heart-lung transplantation: changes in cognitive function and behavior. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 170-7.
 51. Durst CL, Horn MV, MacLaughlin EF, Bowman CM, Starnes VA, Woo MS. Psychosocial responses of adolescent cystic fibrosis patients to lung transplantation. *Pediatr Transplant* 2001; 5: 27-31.