



# Akciğer Transplantasyonu Sonrası Primer Greft Disfonksiyonu

## Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation

Gülbin Töre Altun, Mustafa Kemal Arslantaş, İsmail Cinel

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Primer greft disfonksiyonu (PGD), akciğer nakli sonrası karşılaşılan, mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan, akut akciğer hasarının ciddi bir formudur. Yaygın alveol hasarı ve akciğer ödemi nedeniyle progresif hipoksemiye yol açan radyolojik olarak pulmoner infiltrasyon ile karakterize bir klinik tablodur. İskemi ve reperfüzyon nedeniyle oluşan inflamatuvar ve immünolojik yanıt patofizyolojide önemli rol oynamaktadır. PGD riskini en aza indirmek amacıyla; iskemi süresinin azaltılması, reperfüzyonun optimizasyonu, prostaglandin seviyelerinin düzenlenmesi, hemodinaminin kontrolü, hormon replasmanı, ventilatör yönetimi ve donör akciğeri hazırlama stratejileri üzerinde yapılan araştırmalarda bazı prosedürler önerilmektedir. Bu derlemede PGD'nin epidemiyolojisi, patofizyolojisi, moleküler ve genetik belirteçler ile teknik gelişmeler irdelenecektir.

**Anahtar kelimeler:** Primer greft disfonksiyonu, akut akciğer hasarı, akciğer nakli, erken greft disfonksiyonu, iskemi-reperfüzyon hasarı

Primary graft dysfunction (PGD) is a severe form of acute lung injury that is a major cause of early morbidity and mortality encountered after lung transplantation. PGD is diagnosed by pulmonary oedema with diffuse alveolar damage that manifests clinically as progressive hypoxemia with radiographic pulmonary infiltrates. Inflammatory and immunological response caused by ischaemia and reperfusion is important with regard to pathophysiology. PGD affects short- and long-term outcomes, the donor organ is the leading factor affecting these adverse ramifications. To minimize the risk of PGD, reduction of lung ischaemia time, reperfusion optimisation, prostaglandin level regulation, haemodynamic control, hormone replacement therapy, ventilator management are carried out; for research regarding donor lung preparation strategies, certain procedures are recommended. In this review, recent updates in epidemiology, pathophysiology, molecular and genetic biomarkers and technical developments affecting PGD are described.

**Keywords:** Primary graft dysfunction, acute lung injury, lung transplantation, early graft dysfunction, ischaemia reperfusion injury

## Giriş

Son dönem akciğer hastalığının en etkili tedavisi akciğer nakli olmakla birlikte, akciğer naklinde başarı oranları diğer solid organ nakilleriyle kıyaslandığında daha düşüktür (1). Akciğer nakline bağlı erken dönem mortalite ve morbiditenin en büyük nedeni olan Primer Greft Disfonksiyonu (PGD), iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı gelişen akut akciğer hasarının ağır bir formu olarak tanımlanmıştır (2). Akciğer nakli yapılan hastaların %10-25'ini etkileyen en yaygın postoperatif komplikasyondur (3). Mekanik ventilasyon tedavisini ve yoğun bakımda kalış süresini uzatması, bronşiyolitits obliterans sendromu gelişme riskini artırması solunum fonksiyon testinin bozulması sonuçlarına yol açması ve tedavi maliyetinin artışı da PGD'nin yol açtığı diğer problemlerdir (4).

## Primer Greft Disfonksiyonu tanısı ile ilişkili Standardizasyon Çalışmaları ve İnsidans

Postoperatif dönemde önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan PGD tablosunun klinik olarak tanısı konuluncaya kadar, tanımlamadaki standardizasyon eksiklikleri nedeniyle kavram kargaşası yaşanmaktaydı. Bu önemli klinik tablo üzerine ileride yapılacak olan araştırmalara bir çerçeve oluşturmak amacıyla Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği (International Society for Heart and Lung Transplantation-ISHLT) Çalışma Grubu tarafından PGD için standardize edilmiş bir tanımlama önerildi (5). Bu tanımlamada reperfüzyon sonrası ilk altı saat içinde (T0), 24(T24), 48(T48) ve 72(T72) saat sonra PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) oranı ve akciğerlerdeki infiltrasyon değişimleri değerlendirilmektedir (Tablo 1). Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon kılavuzlarındaki PGD tanımlamasından önce yapılan araştırmalarda bulunan PGD oranları ve sonuçları arasında farklılıklar mevcuttur (6, 7). Evre 3 PGD'nin insidansı %10-25 arasında ve 30 günlük mortalite oranı %50'ye yakın olduğu bulunmuştur (3). Organ nakli sonrası ilk 48 saatte kötüleşen P/F oranına sahip Evre 3 PGD olguları

Tablo 1. Primer greft disfonksiyonu için önerilen yeni sınıflama ve evreleme sistemi

Evre	P/F oranı	Akciğer grafisi
0	>300	Normal
1	>300	Diffüz allogreft infiltrasyonu
2	200-300	Diffüz allogreft infiltrasyonu
3	<200	Diffüz allogreft infiltrasyonu

incelendiğinde, kısa ve uzun dönem mortalite ile hastanede kalış süresinin P/F oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Evre 3 ve üzeri PGD hastalarında sağ kalım 5 yıllık %51, 10 yıllık ise %11 olarak ileri sürülmüştür (9).

### Patofizyoloji

Akciğer nakli sürecinde ve sonrasında oluşan olaylar dizini, PGD patofizyolojisinin temelini oluşturmaktadır.

### Transplantasyon öncesi faktörler

Beyin ölümü, hemodinamik bozulma, endokrin fonksiyonlarda düzensizlik, hipotermi ve inflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar (10). Hipotermi, hipotansiyon ve elektrolit dengesizliğine neden olan parasempatik sistem aktivasyonunu, arter kan basıncının artması ve taşikardinin gözlemlendiği sempatik sistem aktivasyonu takip eder. Dolaşım kaosu organ perfüzyonunu azaltmakta, organ nakledilmeden önce ciddi greft iskemisine yol açabilmekte ve organ kalitesini etkilemektedir (11). Bunun yanı sıra, organ hasadı (Harvesting) yapılırken damarların klemplenmesi sonrası oluşan sıcak iske mi ve organların korunması için yapılan soğutma sonrasında oluşan soğuk iske mi nedeniyle dokuların oksijenlenmesi bozulur. Sitokinlerin salıverilmesi apoptoz ve/veya nekroz sonucunda organ işlev bozukluklarını tetikler (12). Oksidatif stres mekanizmalarına ek olarak, bu süreçler sırasında pulmoner hücreler ve makrofajlarda adezyon moleküllerinin üretiminde bir artış vardır. Reperfüzyonun erken fazında IL-8, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  seviyelerinde artış olur ve bu durum doku hasarında artış ve greft fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili bulunmuştur (13, 14).

İske mi sırasında oluşan hipoksi, endotel hücrelerini etkinleştirerek koagülasyona yatkın bir ortam oluşturur, bu da reperfüzyon sonrası mikrovasküler trombüslere ve mikro dolaşım kan akımının düzensizleşmesine yol açmaktadır (14). Kompleman sisteminin de aktivasyonu ile düz kaslarda kontraksiyon ve damar geçirgenliğinde artış gözlenmektedir. Ek olarak, potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1 monosit ve makrofajlardan sitokinlerin üretimini ve salıverilmesini artırır ve akciğerlerde nötrofillerin birikimine yol açar (15).

Ayrıca, beyin ölümü gerçekleşen donörlerde mekanik ventilasyon uygulaması sırasında, akciğer hasarı oluşabilmekte veya oluşan hasarın artışı söz konusu olabilmektedir (10). Bu hasarın, nakil sonrası PGD gelişimine katkısı olmaktadır.

### Transplantasyon sonrası faktörler

Primer Greft Disfonksiyonu, klinik ve histolojik olarak Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'na (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) benzemektedir. Mekanik ventilasyon uygulaması tıpkı ARDS gelişiminde olduğu gibi PGD için de iatrojenik bir faktör olabilmektedir (16, 17). Bu nedenle birçok nakil merkezi akciğer koruyucu ventilasyon stratejilerini alıcılarda uygulamaktadır. Alıcılarda akciğer fonksiyonlarının bozulmasına ve PGD gelişimine, mekanik ventilasyonun yanı sıra, sıvı yüklenmesi, hemodinamik bozulma ve enfeksiyon gibi bazı faktörler de yol açabilmektedir.

Doğal immün yanıtlar akciğer nakli sonrası PGD gelişimi ile ilişkilidir. İske mi-reperfüzyon hasarının başlaması ve yayılmasında son dönemde doğal bağışıklık sisteminin devreye girmesinin önemi ortaya konulmuştur. Plazmadaki biyolojik belirteçler ve genetik yöntemlerin kullanıldığı araştırmalar, PGD'nin Toll-like reseptör aracılı hasarın doğal bağışıklık yolları ile ilişkili olduğunu göstermektedir (18, 19).

### Klinik risk faktörleri

#### i. Donör ilişkili risk faktörleri

Donör ilişkili risk faktörleri kalıtsal ve edinsel olmak üzere kategorize edilebilir. İleri donör yaşı, diğer solid organ nakillerinde olduğu gibi kalıtsal risk faktörlerindedir. 32-45 yaşından büyük donörlerde PGD riski artmaktadır (6). Eğer başka risk faktörü yoksa ileri yaş akciğerlerin kullanılmasına engel değildir (10). İki yüz elli beş akciğer nakli vakasını inceleyen bir araştırma yaşın yanı sıra kadın cinsiyet ve Afrika-Amerika'lı ırkın da PGD için artmış riskle ilişkili olduğunu göstermektedir (6).

Primer Greft Disfonksiyonu için akciğer donörü edinsel risk faktörleri arasında beyin ölümünün gerçekleşmesi ile ortaya çıkan hemodinamik dengesizlik, uzamış mekanik ventilasyon, bronkoaspirasyon, pnömoni, altta yatan travma, çok sayıda kan transfüzyonu yapılması sayılabilir (10). Ek olarak, PGD gelişimi riskini donörde yağ embolisi varlığı 25 kat, tromboemboli varlığı ise 5 kat artırmaktadır (20). Yapılan büyük ölçekli çok merkezli bir çalışmada Evre 3 PGD hastaları değerlendirilmiş ve bazı yeni risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar sigara kullanım öyküsü olan bir donörden organ alma, allogreft reperfüzyonunda yüksek FiO<sub>2</sub>, preoperatif sarkoidoz veya pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), kardiyo pulmoner bypass (KPB) kullanımı, tek akciğer nakli, fazla kan ürünü transfüzyonu, obez alıcılar olarak sayılabilir (4).

#### ii. Alıcı ilişkili risk faktörleri

Primer Greft Disfonksiyonu tanımlamasındaki değişkenlikler ve az sayıda hasta üzerinde yapılan araştırmalar nedeniyle kesin kanıtlar bulunmamaktadır. Bununla birlikte alıcının yaşı, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı, altta yatan karaciğer ve böbrek işlev bozukluğu varlığı, sol kalp hastalığı, ameliyat öncesi kullanılan bazı ilaçlar (inotropik ajanlar, steroidler) PGD gelişimi ile direkt ilişkilendirilmektedir (21). Alıcıda pulmoner arteriyel hipertansiyon olması PGD riskini artırmaktadır (6,

21). Öte yandan, nakil öncesi pulmoner arter basınçlarında artışı olan pulmoner fibrozisli hastalarda da PGD riski artmıştır (22). PGD'nin diğer hastalıklar ile olan ilişkisi konusunda güçlü kanıtlar olmamakla birlikte; KOAH'lı hastalar PGD için en düşük riske sahip hasta grubudur.

### iii. Ameliyat ile ilişkili risk faktörleri

Tek ya da çift akciğer naklinin yapılmış olması PGD gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Çünkü çift akciğer nakli uygulanan hastalar genellikle PAH olan hastalardır ve bu durum çoğunlukla nakil sırasında KPB kullanımı gerektirir. Kullanım endikasyonundan bağımsız olarak PGD ve KPB arasındaki ilişki tartışmalıdır. Çünkü preoperatif PAH tanısı olan hastalar sıklıkla intraoperatif KPB kullanmayı gerektirir ve bu hastalarda sıklıkla PGD gelişir, bunlarda KPB kullanımı PAH ile PGD arasındaki bağlantıyı etkiler (4, 23). Diğer yandan, preoperatif PAH tanısı olmayan hastalarda KPB kullanıldığında erken dönem sonuçları kötüleşmekte ve ölüm riski artmaktadır (4, 24).

Ameliyat ile ilişkili diğer risk faktörü ise kan ürünleri transfüzyonudur. İntraoperatif yapılan transfüzyonların postoperatif dönemde, klinik olarak ARDS ve PGD ye benzer bir tablo oluşturan transfüzyon ilişkili akciğer hasarı (Transfusion Related Lung Injury-TRALI) olarak adlandırılan tabloya yol açtığı bilinmektedir ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir (25). İntraoperatif dört üniteden fazla kan transfüzyonu yapılan hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (26). Aynı çalışmada çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda; renal replasman tedavisi, PGD, postoperatif ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (Extracorporeal Membrane Oxygenation-ECMO) kullanma gereksinimi, sepsis, enfeksiyonlar, retransplantasyon ve tekrarlayan yoğun bakım ihtiyacının da arttığı bulunmuştur. Böylece, intraoperatif uygulanan transfüzyonun akciğer naklinin sonuçları üzerine güçlü negatif etkisi olduğu gösterilmiştir (26).

### Klinik bulgular

Primer greft disfonksiyonu için en önemli klinik bulgu oksijenlenmede bozulma ve radyolojik olarak da nakil sonrası ilk 72 saat içerisinde nakledilen akciğerde diffüz pulmoner opasitelerin olmasıdır (13). Diğer klinik bulgular; pulmoner kompliyansa azalma, pulmoner damar direncinin artması ve intrapulmoner şant oluşmasıdır (5).

Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon tarafından PGD şiddetini belirlemek için yapılan evrelemeye göre, 72. saatte evre 3 PGD olması bu hastaların kısa ve uzun dönem sonuçlarının kötü olacağını güçlü bir göstergesidir (27).

### Moleküler belirteçler

Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyon Derneği derecelendirme sisteminin sağ kalım ve bireysel biyolojik belirteç profilleri için duyarlılığı ve özgüllüğü gösterilmiştir (27). Ancak, PGD'nin klinik tanımlaması kategorik olduğundan ve tam olarak PGD spektrumunu yansıtamayabileceğinden araştırmalar arası kullanımını sınırlama potansiyeli vardır (28).

Akut solunum sıkıntısı sendromu ve PGD için en çok tercih edilen moleküler belirteçler patofizyolojide rol alan mekanizmalarla ilişkili olarak; endotel hasarı, epitel hasarı ve koagülasyon kaskadı ile ilgili biyolojik belirteçlerdir. Sözü edilen bu belirteçler; intraselüler adezyon molekülü-1 (intracellular adhesion molecule-1-ICAM-1), sürfaktan protein-1 (surfactant protein-D-SP-D), plazminojen aktivatör inhibitör (plasminogen activator inhibitor-1-PAI-1), "Soluble receptor for advance glycation end products" (sRAGE) ve Protein C'dir.

### PGD gelişiminin önlenmesi ve tedavisi

Günümüzde PGD gelişiminin önlenmesi ve tedavisi konusunda insanlar üzerinde yapılan az sayıda kontrollü araştırma vardır. İskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için özellikle akciğer koruyucu yöntemler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu amaçla; iskemik sürenin azaltılması, reperfüzyonun optimizasyonu, prostaglandin seviyelerinin düzenlenmesi, hemodinaminin kontrolü, hormon replasmanı, ventilatör yönetimi ve donör akciğeri hazırlama stratejileri için bazı prosedürler önerilmektedir. PGD insidansını azaltmak amacıyla prostaglandin, nitrik oksit, sürfaktan, adenozin gibi endojen sitoprotektif maddelerin kullanılması veya proinflatuar mediyatörlerin inhibisyonu ve/veya serbest oksijen radikallerinin ortadan kaldırılmasına yönelik stratejiler kullanılmıştır (29). Ayrıca nötrofiller ve nötrofil kaynaklı mediyatörlerin inhibisyonu amacıyla serbest oksijen radikalleri, sitokinler, proteazlar, lipid mediyatörleri, adezyon molekülleri ve kompleman kaskadı inhibitörleri araştırılmıştır (29). Bu çalışmaların çoğu hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalardır.

Primer greft disfonksiyonu gelişmesini engellemek amacıyla akciğer nakli sırasında bazı prosedürler de uygulanmaktadır. Bunlar, soğuk iskemik süresini sınırlamak ve reperfüzyon süresini uzatmak gibi yöntemleri içermektedir. En uygun ve kabul edilebilir soğuk iskemik ısı ve süresi tam olarak bilinmemektedir. Genellikle birçok merkez 4 ile 8°C arasındaki ısıda organları saklamaktadır ve 8 saate kadar olan iskemik sürelerini kabul edilebilir görmektedir (10). 8 saati aşan iskemik süreleri iskemik-reperfüzyon hasarını ve PGD riskini arttırmaktadır. Genel anlamda, diğer risk faktörleri ile birlikte iskemik sürelerinin değerlendirilerek nakil kararının verilmesi önerilmektedir (13).

Reperfüzyon tekniği de PGD için bir risk oluşturabilmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda reperfüzyonun ilk 10 dakikasındaki pulmoner arter basınçlarının önemli olduğu gösterilmiştir (30-32). Bu amaçla, nakil sırasında damarların anastomozu sonrasında reperfüzyon amacıyla klemp 10 dakikadan daha uzun sürede ve kademeli olarak açılmaktadır. Eğer nakil sırasında KPB kullanıldıysa reperfüzyon hızı pompa akımı ile kontrol edilebilmektedir.

Akciğer nakli yapılan hastalarda mekanik ventilasyon da çok önemlidir. Birçok deneysel ve klinik araştırmada mekanik ventilasyonun önceden var olan akciğer hasarını kötüleştirebildiği ve ventilatör ilişkili akciğer hasarına yol açabildiği gösterilmiştir (33). Yapılan deneysel çalışmalar, yüksek tidal

volüm ve düşük pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) uygulamanın, akciğer koruyucu ventilasyon uygulananlar ile karşılaştırıldığında, reperfüzyondan 3 saat sonrasındaki akciğer fonksiyonlarını kötüleştirdiği gösterilmiştir (34). Çoğu merkez akciğer nakli sırasında, reperfüzyon periyodunun başından itibaren kendine göre bir akciğer koruyucu mekanik ventilasyon stratejisi uygulamaktadır. Bazı merkezlerde akciğer allogrefti, reperfüzyon öncesinde havayolu basıncı 20 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde yavaşça sürekli şişirilmekte ve sonra FiO<sub>2</sub> %50, PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O ve havayolu tepe basıncı 20-25 cm H<sub>2</sub>O olacak şekilde basınç kontrollü mekanik ventilasyon yapılmaktadır (35).

## Tedavi

Primer Greft Disfonksiyonu için temel tedavi stratejisi, PGD ilişkili akciğer hasarının iyileşmesi için zaman kazanma ve sekonder organ hasarını azaltmak amacıyla destek tedavileri uygulamaktır. Tedavi prensipleri ARDS'ye benzer şekilde, akciğer koruyucu mekanik ventilasyon, aşırı sıvı uygulamasından kaçınma, hematokritin (%25-30 aralığı) ve koagülasyon parametrelerinin optimizasyonunu içerir (36).

İnhale nitrik oksit (iNO) teorik olarak ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu düzeltir ve sistemik kan basıncını etkilemeden pulmoner arter basıncını düşürür. Bazı olgu serilerinde iNO tedavisinin oksijenlenmeyi düzelttiği, ortalama pulmoner arter basıncını düşürdüğü, mekanik ventilasyon süresini azalttığı gösterilmiştir (37, 38). Dirençli hipoksemi ve artmış pulmoner arter basınçları olan evre 3 PGD hastalarının tedavisinde 10-20 ppm konsantrasyonda iNO kullanımı önerilmektedir (37). Yan etki olarak hastaların %6'sında metemoglobinemi görülebilmektedir (39).

Yapılan tüm konvansiyonel tedavilere ve iNO kullanımına rağmen yanıt alınamayan şiddetli PGD hastalarına hayat kurtarıcı son seçenek olarak ECMO tedavisi birçok nakil merkezi tarafından kullanılmaktadır (37). ECMO kullanımı, PGD nedeniyle oluşan hipoksemiye düzeltir ve gerekli gaz değişimini sağlayarak akciğerin iyileşme sürecinde agresif mekanik ventilasyon uygulamalarının olası zararlı etkilerinden ve hipoksiden korunmasına yardımcı olur (40, 41). PGD tedavisinde kardiyak destek olanağı da sağladığı için en sık venoarteriyel (VA) ECMO kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, yeterli gaz değişimi ve oksijenlenmeyi sağlayabilen ve sağ kalım üzerine olumlu etkileri olan venövenöz (VV) ECMO da bu amaçla kullanılabilir. Mevcut veriler şiddetli PGD'nin başladığı ilk 24 saat içinde ECMO kullanılması gerektiği yönündedir (37). Özellikle hemodinamik destek gereksinimi olmayan hastalarda yeterli oksijenlenmeyi ve gaz değişimini sağlamak amacıyla daha az komplikasyon gözlenen VV ECMO kullanımı tercih edilebilir (42).

## Primer greft disfonksiyonu gelişiminin önlenmesi ve tedavide deneysel yaklaşımlar

Henüz rutin klinik uygulamaya giremeye de PGD gelişimini önleme ve tedavi amacıyla günümüzde bazı ajanlar üzerinde

araştırmalar devam etmektedir. Sözü edilen bu ajanlar; prostaglandinler, sürfaktan tedavisi, kompleman inhibisyonu, trombosit aktive edici faktör antagonisti (platelet-activating factor antagonist; PAF)'dir.

**Önkoşullama (Preconditioning):** Doku bir vuruşa maruz kalınca sonrasında gelecek benzer vuruşlara ya da daha şiddetli vuruşlara karşı tolerans geliştirebilir. Bu biyolojik adaptasyon formu önkoşullamanın temelini oluşturmaktadır (43). Örneğin; kısa süreyle tekrarlayan iskemi uygulamaları, ısıyı artırma ve önkoşullamanın farmakolojik ajanlarla tetiklenmesi gibi yöntemlerin çoğu olguda akciğerlerdeki hasarı azalttığı gösterilmiştir (13).

**Gen tedavisi:** Gen bazı tedaviler genetik olarak modifiye edilmiş organlara nakil süreçlerinde karşılaşılan strese karşı durma potansiyeli sunar. Örneğin, ratlarda tek akciğer nakli modelinde organ çıkartılmasından 12 ila 24 saat öncesinde donöre, human IL-10 anti-inflamatuvar sitokinlerinin gen kodunun transtrakeal yoldan uygulanmasının iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (44). Gen transferi başarılı olursa, gen tedavisi ile insan akciğerinin iskemi-reperfüzyon hasarı ve immünolojik hasardan korunması mümkün olabilir (13).

**Ventilasyon:** Koruyucu akciğer ventilasyonu stratejileri küçük tidal volüm (6-8 mL kg<sup>-1</sup>), yüksek PEEP (8/10 cm H<sub>2</sub>O) ve düşük havayolu plato basıncı (≤30 cm H<sub>2</sub>O) ve alveollerin aşırı distansiyonundan kaçınmayı kapsamaktadır. Potansiyel donörlerdeki optimal pulmoner bakım akciğer nakillerinin başarısını artırmaktadır. Rekrutment manevraları ile ilişkili koruyucu ventilasyon stratejileri, nakil için uygun akciğer sayısını ikiye katlamaktadır (45). Beyin ölümü tanısı için uygulanan apne testinin "continuous positive airway pressure (CPAP)" altında yapılması, kapalı devre trakeal aspirasyon sistemi kullanılması ve ventilatörden ayırmayı gerektiren durumlardan sonra rekrutment manevralarının kullanılması önerilmektedir (45). Nakil sonrası en sık görülen komplikasyon solunum yetmezliği olduğundan koruyucu ventilasyon stratejileri ile bir tedavi yaklaşımı geliştirmek önemlidir (46). Düşük tidal volüm, orta dereceli PEEP seviyeleri, 20 cm H<sub>2</sub>O'dan daha düşük inspirasyon basıncı ile permisif hiperkapni sağlanan ventilasyon tercih edilecek en iyi stratejidir. Kas gevşetici ajan kullanılması rutin olarak gerekli değildir, PEEP desteği ve FiO<sub>2</sub> tolere edilebildiği ölçüde hızlı azaltılarak ekstübasyon denenmelidir (45). Pek çok olguda 24 saat içinde başarılı ekstübasyon gerçekleştirilir. Doğru endikasyonla erken ECMO uygulamasının %50-80 oranında sağ kalımı artırdığı unutulmamalıdır. Mekanik ventilasyondan erken ayrılma önemlidir. Noninvazif ventilasyonun yararı tartışmalı iken erken trakeostomi (perkütan teknik ile) tercih edilen yöntemdir. Transplantasyon sonrası hastalarda koruyucu ventilasyon yöntemlerinin kullanımı ile ilgili veriler çok olmasa da akut akciğer hasarının diğer nedenlerindeki kanıtların önerileri doğrultusunda faydalı olabileceği düşünülmektedir.

## Sonuç

Primer greft disfonksiyonu akciğer nakli sonrası gelişen morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olmakla birlikte son dönemde patofizyolojisinin daha net ortaya konulması ve tanıyla ilişkili farkındalık artırmaya yönelik çalışmalar umut vadetmektedir. Bunun yanında; planlanacak deneysel çalışmalar ve randomize klinik çalışmalar bu sendromun tanınmasında, tedavisinde daha iyi sonuçların alınmasına yol açacaktır. PGD konusunda farkındalığın artırılması ve gelişmiş teknolojilerin peroperatif dönem ile birlikte yoğun bakım süreçlerinde bilinçli kullanımlarının artışı önem arz etmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - İ.C.; Tasarım - İ.C.; Denetleme - İ.C.; Literatür Taraması - G.T.A., M.K.A.; Yazıyı Yazan - G.T.A., M.K.A.; Eleştirel İnceleme - İ.C.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - İ.C.; Design - İ.C.; Supervision - İ.C.; Literature Review - G.T.A., M.K.A.; Writer - G.T.A., M.K.A.; Critical Review - İ.C.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

- Meyer KC. Lung transplantation. F1000Prime Rep 2013; 5: 16. [CrossRef]
- Lee JC, Christie JD. Primary graft dysfunction. Clin Chest Med 2011; 32: 279-93. [CrossRef]
- Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, Tino G, Pochettino A, Gaughan C, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1312-6. [CrossRef]
- Diamond JM, Lee JC, Kawut SM, Shah RJ, Localio AR, Bellamy SL, et al. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 527-34. [CrossRef]
- Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1454-9. [CrossRef]
- Christie JD, Kotloff RM, Pochettino A, Arcasoy SM, Rosengard BR, Landis JR, et al. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. Chest 2003; 124: 1232-41. [CrossRef]
- Thabut G, Vinatier I, Stern JB, Leseche G, Loirat P, Fournier M, et al. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. Chest 2002; 121: 1876-82. [CrossRef]
- Prekker ME, Nath DS, Walker AR, Johnson AC, Hertz MI, Herrington CS, et al. Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2006; 25: 371-8. [CrossRef]
- Whitson BA, Prekker ME, Herrington CS, Whelan TP, Radosevich DM, Hertz MI, et al. Primary graft dysfunction and long-term pulmonary function after lung transplantation. J Heart Lung Transplant 2007; 26: 1004-11. [CrossRef]
- De Perrot M, Bonser RS, Dark J, Kelly RF, McGiffin D, Menza R, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part III: donor-related risk factors and markers. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1460-7. [CrossRef]
- Zhai Y, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Liver ischemia and reperfusion injury: new insights into mechanisms of innate-adaptive immune-mediated tissue inflammation. Am J Transplant 2011; 11: 1563-9. [CrossRef]
- Cinel I, Opal SM. Molecular biology of inflammation and sepsis: a primer. Crit Care Med 2009; 37: 291-304. [CrossRef]
- De Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 490-511. [CrossRef]
- De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, Waddell TK, McRae K, Liu M, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 211-5. [CrossRef]
- Sato Y, Hogg JC, English D, van Eeden SF. Endothelin-1 changes polymorphonuclear leukocytes' deformability and CD11b expression and promotes their retention in the lung. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 23: 404-10. [CrossRef]
- Beer A, Reed RM, Bolukbas S, Budev M, Chaux G, Zamora MR, et al. Mechanical ventilation after lung transplantation. An international survey of practices and preferences. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 546-53. [CrossRef]
- Verbeek GL, Myles PS. Intraoperative protective ventilation strategies in lung transplantation. Transplant Rev 2013; 27: 30-5. [CrossRef]
- Cantu E, Lederer DJ, Meyer K, Milewski K, Suzuki Y, Shah RJ, et al. Gene set enrichment analysis identifies key innate immune pathways in primary graft dysfunction after lung transplantation. Am J Transplant 2013; 13: 1898-904. [CrossRef]
- Diamond JM, Wigfield CH. Role of innate immunity in primary graft dysfunction after lung transplantation. Curr Opin Organ Transplant 2013; 18: 518-23. [CrossRef]
- Oto T, Excell L, Griffiths AP, Levvey BJ, Snell GI. The implications of pulmonary embolism in a multiorgan donor for subsequent pulmonary, renal, and cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant 2008; 27: 78-85. [CrossRef]
- Barr ML, Kawut SM, Whelan TP, Girgis R, Bottcher H, Sonett J, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1468-82. [CrossRef]
- Fang A, Studer S, Kawut SM, Ahya VN, Lee J, Wille K, et al. Elevated pulmonary artery pressure is a risk factor for primary graft dysfunction following lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2011; 139: 782-7. [CrossRef]

23. Shigemura N, Horai T, Bhamra JK, D’Cunha J, Zaltonis D, Toyoda Y, et al. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. *Transplantation* 2014; 98: 903-8. [\[CrossRef\]](#)
24. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, et al. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 1663-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Goodwin J, Tinckam K, denHollander N, Haroon A, Keshavjee S, Cserti-Gazdewich CM. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) in graft by blood donor antibodies against host leukocytes. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1067-70. [\[CrossRef\]](#)
26. Weber D, Cottini SR, Locher P, Wenger U, Stehberger PA, Fasshauer M, et al. Association of intraoperative transfusion of blood products with mortality in lung transplant recipients. *Perioper Med* 2013; 2: 20. [\[CrossRef\]](#)
27. Christie JD, Bellamy S, Ware LB, Lederer D, Hadjiliadis D, Lee J, et al. Construct validity of the definition of primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1231-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Oto T, Griffiths AP, Levvey BJ, Pilcher DV, Williams TJ, Snell GI. Definitions of primary graft dysfunction after lung transplantation: differences between bilateral and single lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 140-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Suzuki Y, Cantu E, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34: 305-19. [\[CrossRef\]](#)
30. Pierre AF, DeCampos KN, Liu M, Edwards V, Cutz E, Slutsky AS, et al. Rapid reperfusion causes stress failure in ischemic rat lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 932-42. [\[CrossRef\]](#)
31. Bhabra MS, Hopkinson DN, Shaw TE, Onwu N, Hooper TL. Controlled reperfusion protects lung grafts during a transient early increase in permeability. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 187-92. [\[CrossRef\]](#)
32. Halldorsson A, Kronon M, Allen BS, Bolling KS, Wang T, Rahman S, et al. Controlled reperfusion after lung ischemia: implications for improved function after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 415-24. [\[CrossRef\]](#)
33. Dos Santos CC, Slutsky AS. Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1645-55.
34. De Perrot M, Imai Y, Volgyesi GA, Waddell TK, Liu M, Mullen JB, et al. Effect of ventilator-induced lung injury on the development of reperfusion injury in a rat lung transplant model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 1137-44. [\[CrossRef\]](#)
35. McRae KM. Pulmonary transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 53-9. [\[CrossRef\]](#)
36. Hoffman SA, Robinson N, Christie JD. Primary graft dysfunction. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12: 473-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Shargall Y, Guenther G, Ahya VN, Ardehali A, Singhal A, Keshavjee S, et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part VI: treatment. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1489-500. [\[CrossRef\]](#)
38. Kemming GI, Merkel MJ, Schallerer A, Habler OP, Kleen MS, Haller M, et al. Inhaled nitric oxide (NO) for the treatment of early allograft failure after lung transplantation. *Munich Lung Transplant Group. Intensive Care Med* 1998; 24: 1173-80. [\[CrossRef\]](#)
39. Adatia I, Lillehei C, Arnold JH, Thompson JE, Palazzo R, Fackler JC, et al. Inhaled nitric oxide in the treatment of post-operative graft dysfunction after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1311-8. [\[CrossRef\]](#)
40. Meyers BF, Sundt TM 3rd, Henry S, Trulock EP, Guthrie T, Cooper JD, et al. Selective use of extracorporeal membrane oxygenation is warranted after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120: 20-6. [\[CrossRef\]](#)
41. Hartwig MG, Walczak R, Lin SS, Davis RD. Improved survival but marginal allograft function in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 366-71. [\[CrossRef\]](#)
42. Arslantaş MK, Cinel İ, Günerli A. Sepsis ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013; 11: 86-92. [\[CrossRef\]](#)
43. Umuroğlu Öncel T, Çorman Dinçer P, Cinel İ. İskemik önkoşullamanın klinik önemi. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2012; 18: 1-10.
44. Fischer S, Liu M, Maclean AA, De Perrot M, Bai X, Cardella J, et al. In vivo donor adenoviral-mediated transtracheal transfection of human IL-10 (HIL-10) gene ameliorates ischemia-reperfusion (IR) injury and enhances transplanted lung function. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 152-3. [\[CrossRef\]](#)
45. Lucangelo U, Del Sorbo L, Boffini M, Ranieri VM. Protective ventilation for lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 170-4. [\[CrossRef\]](#)
46. Rose L. Clinical application of ventilator modes: Ventilatory strategies for lung protection. *Aust Crit Care* 2010; 23: 71-80. [\[CrossRef\]](#)