

Kronik Akciğer Allogreft Disfonksiyonu

Chronic Lung Allograft Dysfunction

Dr. Pervin KORKMAZ EKREN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Son dönem akciğer hastalıklarında uygulanan akciğer nakli sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen önemli nedenlerden biri kronik akciğer allogreft disfonksiyonudur. Transplantasyon sonrası yaşam süresi uzadıkça görülmeye oranı artmaktadır. En son International Society for Heart and Lung Transplantation tarafından yayınlanan konsensusa göre dört fenotipi vardır. Obstrüktif tip olan bronşiyolitis obliterans sendromu, yaşam süresi daha kısa olan restriktif tip, miks ve tanımlanmayan allogreft disfonksiyonudur. Tanı, solunum fonksiyonlarındaki bozulma ve buna neden olabilecek diğer olası nedenlerin ekarte edilmesi ile konulmaktadır. Solunum fonksiyon testinde FEV₁'de hastanın bazal değerinde %10'luk azalma olduğunda, olgu tetkik edilmelidir. FEV₁'deki \geq %20'lik azalma üçüncü ayda devam ettiği takdirde kesin kronik akciğer allogreft disfonksiyonu tanısı konmaktadır. Bronkoskopik incelemelerin yararı daha çok ayırıcı tanı konusundayken, radyolojik görüntüleme obstrüktif ve restriktif tip ayrımında yol göstericidir. Nötrofilik alveolit eşlik ettiği bronşiyolitis obliterans sendromlu olgularda azitromisin tedavisine yanıt gözlenirken, kronik rejeksiyon için günümüzde ne yazık ki, çok az tedavi seçeneği mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Akciğer nakli, kronik rejeksiyon, tanı, tedavi.

SUMMARY

Lung transplantation is performed in patients with end stage lung disease, and has poor long-term survival. Chronic lung allograft dysfunction is the most important factor that causes mortality and morbidity after transplantation. The incidence of chronic rejection increases in patients having longer survival. There are four different phenotypes including bronchiolitis obliterans syndrome, restrictive type with short survival, mixed and undefined type according to last consensus declared by International Society for Heart and Lung Transplantation. Chronic lung allograft dysfunction is diagnosed with lung function decline that is not explained by other conditions. Patient with a first drop in FEV₁ \geq 10% should be investigated. If decreasing in FEV₁ \geq 20% still persists after three months despite of treatment, chronic lung allograft dysfunction is diagnosed as definitely. Bronchoscopy has major role for detecting treatable causes and radiologic evidence is helpful to distinguish of obstructive and restrictive allograft dysfunctions. Unfortunately, there are few treatment options having limited efficacy. Only one group of patients having bronchiolitis obliterans syndrome with neutrophilic bronchoalveolar lavage is responsive to azithromycin use.

Keywords: Lung transplantation, chronic rejection, diagnosis, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Pervin KORKMAZ EKREN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, /İzmir
e-posta: pervinkorkmaz@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.011

Akciğer nakli, son dönem akciğer hastalıklarında, tüm uygulanabilir olan tedavilerden sonra uygulanan yaşam kurtarıcı bir tedavi yaklaşımıdır. Geçen 35 yıl içinde yapılan akciğer nakli sayısı giderek artmış ve 2016 yılında yapılan yıllık nakil sayısı 4554'e ulaşmıştır⁽¹⁾. Greftin hazırlanması/korunması, operasyon tekniklerindeki yenilikler; perioperatif dönemdeki bakım, immünsüpresyon ve posttransplant dönemde yönetimdeki gelişmelerle bir yıllık yaşam süresinde önemli bir iyileşme olmasına rağmen⁽²⁾, takip eden dönemlerdeki yaşam süresinde düzelmeler minimal olmuştur. Diğer organ nakillerine göre daha kısa yaşam süresi mevcuttur. Median yaşam süresi yaklaşık altı yıl iken, 10 yıllık yaşam süresi %32'de kalmaktadır⁽²⁾. Yaşam süresinin kısa olmasının önemli nedeni kronik akciğer allogreft disfonksiyonu (CLAD)'dur. CLAD, ilk bir yıldan sonra görülen ölümlerin %40-50'sine sebep olmaktadır. Beşinci yılda CLAD oranı %50 iken, onuncu yılda ise %76 gibi yüksek değerlere ulaşmaktadır⁽³⁾.

İlk olarak 1984 yılında Burke ve ark.⁽⁴⁾ patolojik olarak bronşiyolit obliterated (BO) bulgusu olan, progresif irreversible obstrüktif allogreft disfonksiyonunu tanımlamışlardır. Zaman geçtikçe transplantasyon sonrası klinik bulgular ve kompleks biyoloji daha fazla anlaşılmaya başlandı. Sonuçta bronşiyolit obliterated sendromunun (BOS) tüm kronik rejeksiyon olgularını tanımlamak için yeterli olmadığı görülmüştür. Sato ve ark.⁽⁵⁾ solunum fonksiyon testinde progresif olarak azalan restriktif tipte solunum fonksiyon testinde kayıpla birlikte, radyolojik olarak plevral değişiklik ve/veya interstisyel fibrozisin eşlik ettiği restriktif allogreft sendromu (RAS)'nu tanımladılar. Sonuçta 2010 yılında ilk defa, kronik allogreft disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan klinik durumu tanımlamak amacıyla; hava yolu ve akciğer parankimindeki patolojik değişiklikleri kapsayacak olan CLAD terminolojisi literatüre katılmıştır⁽⁶⁾.

Özellikle solunum fonksiyon testinde düşmenin izlendiği akut rejeksiyon, lenfositik bronşiyolit, *P. aeruginosa* ve *Aspergillus fumigatus* gibi mikroorganizmalarla kolonize olmak veya enfeksiyon geçirmek, donör ve alıcı genetik yapısı, primer greft disfonksiyon öyküsü, partiküler maddeler, HLA antikor varlığı veya kendi antijenlerine karşı antikor gelişimi BOS için risk faktörleri arasında yer almaktadır. İki rejeksiyon fenotipi için birçok risk faktörü benzer gibi görülmesine rağmen, RAS gelişimi için spesifik risk faktörleriyle ilgili kanıtlar, BOS kadar güçlü değildir. Akut hücrel rejeksiyon, lenfositik bronşiyolit, *P. aeruginosa* kolonizasyonu, enfeksiyon ve BAL'da nöt-

rofil varlığının; RAS gelişimi için BOS ile benzer öneme sahip olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Hasta Değerlendirme ve Tanı Süreci

Klinik olarak CLAD, hastanın referans FEV₁ değerinde \geq %20 olan persistan azalma olarak tanımlanmaktadır. Postoperatif dönemde en az üç hafta arayla yapılan solunum fonksiyon testlerinden, en iyi iki FEV₁ değerinin ortalaması "referans FEV₁" değeri olarak kabul edilmektedir. CLAD obstrüktif ve restriktif tipte olduğu gibi miks tipte, hatta hiçbir gruba uymayan tanımlanmayan tipte görülebilmektedir⁽⁸⁾. Solunum fonksiyonlarında kayba neden olabilecek Tablo 1'de yer alan nedenler ekarte edildikten sonra CLAD tanısı konulabilmektedir.

Yaşlanma, kilo alma veya altta yatan -akciğer nakline neden olan- hastalığın nüksü, toraks duvarı cerrahisi gibi durumlar akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olabileceği ve CLAD kriterlerinin uygulanmasında karışıklığa yol açabileceği unutulmamalıdır. Yaşa bağlı değişiklikler beklenen akciğer volümüne göre yüzde değerinde anlamlı değişiklik olup olmaması ile çözümlenebilmektedir. Kilo alma da, radyolojik bulgu olmaksızın restriktif tipte fonksiyon kaybına sebep olmaktadır. Bu durumda hastanın kilo vermesiyle solunum fonksiyonlarının geri dönmesi beklenir. Akciğer volümlerini değerlendirirken donör-alıcı cinsiyet, yaş ve boy uyumsuzluğu durumları da dikkate alınmalıdır.

Referans FEV₁ değerindeki değişiklik için kabul edilen sınır \geq %20 azalma olmasına rağmen, çoğu merkez FEV₁'deki \geq %10'luk azalmayı potansiyel CLAD olarak kabul ederek ileri incelemeye başlamaktadır. Zorlu vital kapasite (FVC)'de değişiklik olsun veya olmasın FEV₁'deki \geq %20'lik azalma olduğu durumda, olgu için "possible CLAD" tanımlaması kullanılmaktadır. Solunum fonksiyonlarında kayba neden olan ve tedaviye yanıt verebilecek olan Tablo 1'deki nedenler ekarte edildikten, en az üç hafta sonra tekrar edilen solunum fonksiyon testinde veya enfeksiyon, akut hücrel/antikor ilişkili rejeksiyon, havayolu stenozu gibi sekonder durumlar için uygulanan yeterli tedavi ardından hala FEV₁'deki \geq %20'lik azalma devam ederse "probable CLAD" terimi kullanılmaktadır. Bu aşamadan sonra olgunun, potansiyel tetkik/girişim tedavi açısından yol göstermesi amacıyla CLAD evrelemesi (Tablo 2) ve klinik sub-tiplendirmesi (Tablo 3) yapılmaktadır⁽⁸⁾.

Önceden yapılan BOS evreleme sisteminde;hekimleri ileri incelemeye yönlendiren "Stage 0-p" (FEV₁ %81-90 ve/veya FEF_{%25-75} \leq %75) evresi mevcuttu ve en

Tablo 1. Kronik allogreft fonksiyon kaybına neden olan ve CLAD olmayan hastalık veya durumlar.

A. Referans FEV ₁ değerinin değiştirilmesi gereken durumlar (eğer FEV ₁ en az altı ay stabil kalırsa)
1. Normal yaşlanma süreci nedeniyle azalma
2. Cerrahi nedenler
• Transplante akciğerde rezeksiyon, toraks duvarı cerrahisi, frenik sinir hasarı
3. Mekanik faktörler
• Persiste plevral sıvı
• Böbrek, kalp, karaciğer yetmezliği gibi nedenlerle persiste eden akciğer ödemi
• Hava yolunda stenoz
• Miyopati, nöropati, parkinson hastalığı
• Kilo alma
• Tek taraflı akciğer nakli sonrası, alıcının kalan akciğerinde hiperinflasyon
4. Kronik skarlarla iyileşen lokalize enfeksiyon
• Abse, ampiyem, miçetoma
B. CLAD'dan kolayca ayırdedilemeyen ve referans FEV ₁ değerinin yeniden hesaplanmasına neden olan durumlar
1. Altı aydan daha kısa olan yukarıdaki durumlardan herhangi biri
2. Tümör infiltrasyonu
3. Transplant endikasyonu olan alttaki hastalığın nüksüne bağlı allograftte infiltrasyon (LAM, sarkoidoz vb.)
4. Pulmoner toksisiteye neden olan ilaçlar ve diğer durumlar (sirolimus, MTX, amiodaron, radyoterapi)
5. Pulmoner arterde daralma veya emboli
6. Akut/subakut yaygın enfeksiyon
7. Akut/subakut hücrel veya antikör aracılı rejeksiyon
8. Aspirasyona bağlı akut/subabakut değişiklikler
C. Beklenen normal akciğer fonksiyonlarına ulaşmama (örneğin; alıcının beklenen FEV ₁ değerinin \leq %80 olduğu, düşük referans FEV ₁ değeri). Bu durum donör ile alıcı arasındaki yaş farkı veya operasyon sırasındaki allogreft azaltıcı cerrahi/lobektomi sonucu oluşabilir.

CLAD: Kronik allogreft disfonksiyonu; FEV₁: Zorlu birinci saniye ekspiratuar volüm; LAM: Lenfanjioleiomyomatosis.

Tablo 2. CLAD evrelemesi.

Evre	Spirometri değerleri
CLAD 0	FEV ₁ > Bazal FEV ₁ 'in %80
CLAD 1	FEV ₁ : Bazal FEV ₁ 'in %65-80
CLAD 2	FEV ₁ : Bazal FEV ₁ 'in %50-65
CLAD 3	FEV ₁ : Bazal FEV ₁ 'in %35-50
CLAD 4	FEV ₁ \leq Bazal FEV ₁ 'in %35

CLAD: Kronik allogreft disfonksiyonu; FEV₁: Zorlu birinci saniye ekspiratuar volüm.

son grup olarak ise Stage 3 (FEV₁ \leq %50) olan olguları içeriyordu. Klinik fenotiplemeğe göre yapılan yeni CLAD evrelemesinde en son grup olarak FEV₁ \leq %35 olan olguları içeren CLAD 4 grubu yer almaktadır. Yeni evreleme sisteminde CLAD 3 ve 4 gruplamasının oluşturulmasıyla, olgular arasındaki prognoz farkı daha iyi belirlenebilmiştir⁽⁸⁾.

Üç ay geçmesine rağmen hastanın FEV₁'deki azalması hala \geq %20 ise CLAD tanısı doğrulanmış olur⁽⁹⁾. Bu tanıyı koymadan önce CLAD'a neden olabilecek enfeksiyon, akut rejeksiyon ve aspirasyon gibi akut nedenlerin tedavi edildiğinden emin olmak gerekmektedir (Şekil 1).

CLAD Fenotipleri

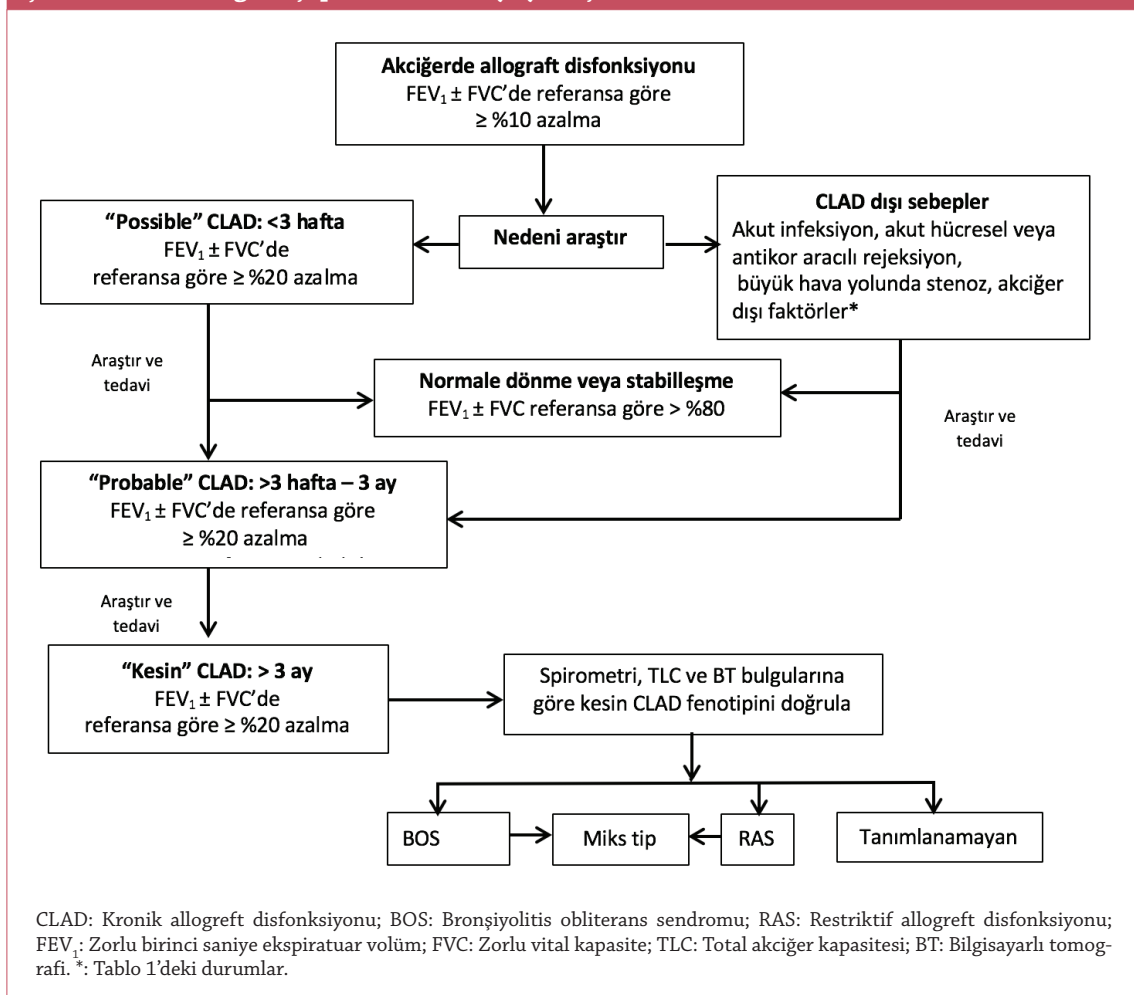
Klinik olarak stabil olarak seyreden hastada dispne, öksürük, yorgunluk veya ateş gibi semptomların ortaya çıkması ve/veya FEV₁ değerindeki azalmanın izlenmesi allogreft disfonksiyonu nedeniyle meydana gelebilir. FEV₁ değerindeki \geq %10'luk düşme uyarıcı olmalıdır. Bu durumda görüntüleme, solunum fonksiyon testinin doğrulanması, bronkoskopi gibi ileri incelemelerin yapılması gerekmektedir. Bu klinik sonuca sebep olan spesifik durum bulunmaya çalışılır. Özellikle tedavi başlanmışsa dört-altı hafta sonra hasta tekrar değerlendirilir. Solunum fonksiyon testinde reversibilite varlığı, obstrüksiyonun diğer nedenlerini saptamada yardımcı olabilir. Akciğer disfonksiyonuna potansiyel olarak neden olabilecek anastomozda darlık, akut rejeksiyon, enfeksiyon veya tek akciğer transplantasyonu yapılanlarda native akciğerdeki hiperinflasyon gibi nedenler ekarte edilip, fonksiyon kaybı her hangi bir nedenle açıklanamadığı takdirde, solunum fonksiyon kayıp nedeni olarak CLAD akla gelmelidir.

Kronik akciğer allogreft disfonksiyonu BOS, RAS, miks ve henüz tanımlanmamış tipte olabilmektedir. CLAD'ın en sık görülen tipi BOS'tur ve farklı çalış-

Tablo 3. CLAD fenotiplerinin özellikleri.

	Obstrüksiyon ($FEV_1/FVC < 0.70$)	Restriksiyon (TLC'de bazale göre \geq %10 azalma)	BT'de Opasiteler
BOS	+	-	-
RAS	-	+	+
Miks	+	+	+
Tanımlanmayan	+	-	+
	+	+	-

CLAD: Kronik allograft disfonksiyonu; BOS: Bronşiyolitiss obliterans sendromu; RAS: Restriktif allograft disfonksiyonu; FEV_1 : Zorlu birinci saniye ekspiratuar volüm; FVC: Zorlu vital kapasite; TLC: Total akciğer kapasitesi; BT: Bilgisayarlı tomografi.

Şekil 1. Kronik allograft şüphesi olan hastaya yaklaşım.

malarda saptanma oranı %60-70 arasında değişmektedir⁽¹⁰⁻¹²⁾. Bronşiyolitiss obliterans sonucu, hava akımı kısıtlanması meydana gelmektedir. Tanı için kalıcı radyolojik opasite yokluğuyla birlikte, $FEV_1/FVC < 0.70$ ve FEV_1 'de \geq %20 düşme olması gerekmektedir. Akciğer grafisi BOS'un başlangıç döneminde normal

olarak gözlenirken yüksek rezolüsyonlu BT'de air-trapping, mozaik atenüasyon, bronşektazi, bronş duvar kalınlaşmaları, bazen de tipik olarak minimal olan tomurcuklu ağaç görüntüsüne rastlanabilir⁽¹³⁾. Klinik ve spirometrik bulgularla karşılaştırıldığında; radyolojik olarak mozaik atenüasyon ve air-trapping

varlığı en iyi tanımlayıcı bulgular olarak saptanmıştır. Sensivite ve spesifitesi sırasıyla %44 vs. %77 ve %64 vs. %100'dür⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

BOS'un histolojik bulgusu ise kartilaj içermeyen küçük hava yollarındaki inflamatuvar ve fibroproliferatif sürecin göstergesi olan BO'dur. Submukozada izlenen yoğun eozinofilik hyalen fibrozis lümende tam veya kısmi obstrüksiyona sebep olmaktadır⁽¹⁷⁾. Fakat trans-bronşiyal biyopsi (TBB)'de her zaman bronşiyal dokuya rastlanmayabilir ve bronşiyal obstrüksiyon gösterilemez. Distal havayollarında mukostazis ve/veya köpüksü histiositler distal hava yollarında BO'ya eşlik edebilir. Yapılan örnekleminin sınırlı ve hastalığın akciğerde homojen olmaması nedeniyle, TBB işlemi BO tanısında duyarlı bir yöntem değildir⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Bronkoskopi işlemi olası tedavi edilebilir tüm tanıları ekarte etmenin yanı sıra CLAD düşünüldüğü takdirde tedavi açısından da yönlendirici olabilmektedir. Özellikle BAL'da nötrofil oranı > %15 olan olgularda azitromisinle uygulanan tedavi sonrası FEV₁'de anlamlı düzelmenin olduğu⁽²¹⁻²³⁾ ve tedaviyle hava yollarındaki nötrofil oranının azaldığı görülmüştür^(21,24). Radyolojik olarak özellikle bu olguların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntülerinde; sentrilobüler nodül ve tomurcuklu ağaç gibi aktif hava yolu hastalığı bulguları izlenmiştir⁽²⁵⁾. Bu hasta grubu, BOS'lu hastaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır.

CLAD'lı hastaların %30 kadarı restriktif fenotiptedir (RAS)^(10,26). FEV₁'de referans değerine göre persiste eden \geq %20'lik düşme (\pm FVC), total akciğer kapasitesinin bazale göre \leq %90 olması, akciğer grafisi ve/veya bilgisayarlı tomografide kalıcı opasitelerin varlığı durumunda tanımlanmaktadır. Restriksiyon total akciğer kapasitesindeki \geq %10 azalma şeklinde tanımlanırken⁽¹⁰⁾, FVC için bu değer \geq %20 olarak kabul edilmektedir^(27,28). Patolojik olarak son dönem pulmoner fibrozise ilerleyen diffüz alveoler hasarlanma izlenmektedir. Az sayıda hücrel inflamasyon; visseral plevra, alveoler kesecikleri ve interstisyum ve interlobular septayı etkileyen fibrozis ve elastozisle karakterizedir. Plevral tutulum da olaya eşlik edebilir^(9,27-30). Radyolojisi BOS'tan tipik olarak farklıdır. Buzlu cam, konsolidasyon, küçük linear ve retiküler değişiklikler, multiloberopasiteler, plevral tutulum olsun veya olmasın, bu bulgular üç ay persiste olursa, RAS tipi CLAD'ı işaret eder⁽²⁷⁾. Bilgisayarlı tomografide (sub)plevral kalınlaşmalar ve pleuroparankimal infiltrasyonlar mevcuttur. Hastaların önemli bir kısmında apikal bölge tutulumu izlenir⁽⁵⁾. Fakat

bazı hastalarda diffüz veya bazal akciğerlerin dominant olarak etkilendiği infiltrasyonlar görülür. İlginç olarak bu olguların prognozlarının apikal tutulumu olanlara göre daha kötü olduğu izlenmiştir⁽³¹⁾. Mekanizması bilinmemekle birlikte kan eozinofil değeri ve artmış CRP değeri ile korele olan bronkoalveolar lavajdaki eozinofili (> %2) varlığı, RAS gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Yine periferik kanda eozinofili varlığı, RAS tanısından sonra kötü prognozu işaret etmektedir⁽³¹⁾.

Ayrıca, allogreft disfonksiyonun miks tipte olabileceği ve birbirine dönüşebileceği unutulmamalıdır. RAS'lı hastaların yapılan örneklemlerinde %67-88 oranında BO saptanırken⁽²⁸⁾, BOS'lu hastaların progresyon sürecinde RAS fenotipine dönüşüm meydana gelebilmektedir.

Hasta Takibi

CLAD tanılı hastaların solunum fonksiyon testleri stabil kaldığı veya yavaş düşmenin izlendiği durumda üç-dört ay arayla spirometrik takiplerinin yapılması önerilmektedir. TLC'nin ilk değerlendirmesinin operasyonun üçüncü ve altıncı ayında altın standart teknik olan "body plethysmography"⁽³²⁾ ile ölçülmesi ve yıllık rutin değerlendirilmesi önerilmektedir. Eğer FEV₁ değerinde bazale göre \geq %10'luk düşüş olduğu takdirde tekrarlanması gerekmektedir. Solunum fonksiyon testi sonuçları optimal durumda olduğu takdirde tüm akciğer nakli olan hastaların operasyon sonrası altıncı ayda inspiratuar ve ekspiratuar fazda, 3 mm kesit kalınlığında, kontrastsız bilgisayarlı tomografilerinin çekilmesi önerilmektedir. Böylece ekspiratuar fazda airtrapping erken dönemde saptanabilir. Dettmer ve ark.⁽³³⁾ BT görüntülemesiyle CLAD'ın başlangıcının saptanabileceğini, RAS gelişiminin ve yaşam süresinin predikte edilebileceğini göstermişlerdir.

Bronkoskopi ve bronkoskopik örneklemler ayırıcı tanıda yer alan daha çok tedavi edilebilir durumların saptanması için önemlidir. CLAD'ın tanı (biyopsilerin küçük ve hastalığın heterojen olması nedeniyle) ve takibinde spesifik özelliği yoktur.

CLAD başlangıç tarihi olarak, referansa göre FEV₁ değerinin ilk defa \leq %80 saptandığı tarih kabul edilmektedir⁽⁸⁾. CLAD başlama zamanını belirlemek hala tartışmalı olan konulardan biridir. Solunum fonksiyon testlerinin nerede, nasıl ve ne sıklıkla yapıldığına göre sonuç değişebilir. Testlerin akredite solunum fonksiyon testi laboratuvarlarında yapılması önemlidir. Yine biyopsi, görüntüleme gibi süreyans kontrollerinin sıklığı da tanı zamanını

etkileyecek diğer faktörler arasındadır. Solunum fonksiyon testinin yapılmadığı durumda bu sınıflamadan yararlanmak söz konusu olmayacaktır. Tanı sonrası eğer etkin tedaviyle referansa göre FEV₁ ≥ %80'e ulaşırsa "Bu durumda CLAD tanımlaması/değerlendirilmesi nasıl yapılacak?" bu da cevaplanması gereken önemli sorulardan biridir. Ayrıca, tanı için geçmesi istenen "üç aylık" eşik zaman aralığı fizyolojik değişikliklerin kalıcı hale gelmesiyle ilgili yeterince veri olmaması nedeniyle, deneyimlere dayanarak belirlenmiştir. Tanı için gerekli olan bu bekleme süresinde de hastanın tedavisiz izlenmesi önerilmemektedir.

Tedavi

Ne yazık ki, günümüzde çok az tedavi seçeneği mevcuttur ve bunların çoğu BOS'lu hastalar içindir ve etkinlikleri çok kısıtlıdır. Retransplantasyon tek tedavi seçeneği olmakla birlikte mortalite ve morbidite yüksekliliği nedeniyle çok iyi seçilmiş hastalarda uygulanması önerilmektedir. BOS nedeniyle retransplant yapılan olgularda median yaşam süresi 1482 gün iken, RAS'lı olgularda 773 gün olarak saptanmıştır⁽³⁴⁾.

BOS'lu olgularda yüksek doz kortikosteroid tedavisinin yararı olmadığı gibi osteoporozla bağlı fraktür, katarakt ve dispepsi gibi steroide bağlı yan etkilerde artışa neden olduğu gösterilmiştir. Tedavide yapılabilecek değişikliklerden biri, olgu siklosporin kullanıyorsa bunun takrolimusla değiştirilmesidir⁽⁹⁾. Takrolimusa geçildikten sonra akciğer fonksiyon kaybında yavaşlama olduğunu gösteren olgu serileri bildirilmiştir⁽³⁵⁻⁴⁴⁾.

Gastroözefageal reflü (GÖR) varlığı BOS için risk faktörüdür⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Bu nedende BOS saptanan hastalarda GÖR varlığının araştırılması önerilmektedir. Proksimal gastrointestinal bölüm motilite çalışmaları ve pH/impedance testleri motilite bozuklukları ve anormal asidik ya da nonasidik reflünün saptanması için yapılabilir⁽⁴⁸⁾. Ayrıca, BAL sıvısında pepsin, safra asidi ve lipid indeksinin saptanmasıyla da GÖR nedeniyle oluşan mikro aspirasyonlar gösterilebilir^(49,50). Eğer hastada GÖR ilişkili BOS saptandıysa, düşük perioperatif komplikasyon riski olan anti-reflü cerrahi uygulanması önerilmektedir. Cerrahiyle FEV₁ değerinde ve yaşam süresinde iyileşme olduğu saptanmıştır.

Özellikle nötrofilik BAL saptanan hastalarda azitromisin kullanımıyla FEV₁'de iyileşme hatta normale dönme olduğu gösterilmiştir^(23,51-53). Azitromisinin

genellikle beş gün 250 mg ardından, 250 mg haftada üç gün olacak şekilde kullanılması önerilmektedir. En az 12 hafta süreyle kullanılması eğer düzelme olmazsa olası yan etkiler de düşünülerek kesilmesi düşünülebilir⁽⁹⁾.

Diğer alternatif yöntemler arasında BOS'lu hastalarda total lenfoid irridasyon veya ekstrakorporeal fotoferez yer almaktadır. Total lenfoid irridasyonun tedavi öncesi FEV₁ düşüşü > 100 mL/ay olanlar da, kayıp hızını azalttığı^(54,55); ekstrakorporeal fotoferez ise nötrofilik BAL saptanan ve FEV₁ düşüş hızı yavaş olanlarda benzer etkisinin olduğu gösterilmiştir. Nötrofilik olmayan BOS ve RAS tanısı olan olgularda fotoferezin hastalık progresyonuna etkisi daha azdır⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. RAS için uygulanan standart bir tedavi yaklaşımı olmamakla birlikte, pirfenidon, nintedanib ile interstisyel değişikliklerde ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme veya stabilizasyon sağlanabileceğine dair küçük olgu serileri/olgular mevcuttur⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.

Karşılaşılan akciğer enfeksiyonlarının CLAD başlangıç/progresyonuna neden olduğu bilinmesine rağmen koruyucu anti-enfektif tedavi günümüzde yoktur. Sadece RSV enfeksiyonu saptanan transplantlı olgularda tedaviyle yeni veya ilerleyici BOS oranının (13.6% vs. 30.3%, p= 0.058) azaldığı gösterilmiştir⁽⁶²⁾. Profilaktik azitromisin tedavisiyle CLAD'sız yaşam süresinin ve akciğer fonksiyonlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür^(63,64). Yüksek doz D-vitamini kullanımının allogreft fonksiyonu üzerine etkisi yok iken⁽⁶⁵⁾, non-randomize çalışmalarda statin kullanan olgularda BOS prevelansının ve akciğer fonksiyonlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾. İdamede kullanılan immünsüpresif tedaviler açısından, takrolimus ile siklosporin karşılaştırıldığında; takrolimus kullananlarda üç yıllık sürede akut rejeksiyon açısından gruplar arasında fark yok iken, Grade ≥ 1 üzeri BOS oranının azaldığı gösterilmiş, fakat bunun yaşam süresi üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür⁽⁶⁷⁾.

Tam etyolojisi bilinmemekle birlikte, akciğer nakli sonrası yaşam süresini belirleyen önemli nedenlerden biri olan CLAD'ın tanı ve tedavisi için hastanın takibi ve solunum fonksiyonlarındaki değişikliklerin en erken dönemde saptanması ve ayırıcı tanının yapılması önemlidir. Önümüzdeki zamanlarda yapılacak çalışmalarla etyolojinin anlaşılmasıyla beraber, tedavide yeni yaklaşımlar geliştirilebilecek ve yaşam süresinde uzama söz konusu olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. *The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation.* *J Heart Lung Transplant* 2018;37(10):1169-1183.
2. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time.* *J Heart Lung Transplant.*2017;36(10):1047-1059.
3. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure.* *J Heart Lung Transplant.*2015;34(10):1264-1277.
4. Burke CM, Theodore J, Dawkins KD, et al. *Post-transplant obliterative bronchiolitis and other late lung sequelae in human heart-lung transplantation.* *Chest.*1984;86(6):824-829.
5. Pakhale SS, Hadjiliadis D, Howell DN, et al. *Upper lobe fibrosis: a novel manifestation of chronic allograft dysfunction in lung transplantation.* *J Heart Lung Transplant.*2005;24(9):1260-1268.
6. Glanville AR. *Bronchoscopic monitoring after lung transplantation.* *Semin Respir Crit Care Med.*2010;31(2):208-221.
7. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. *Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: do risk factors differ?* *Transplantation.*2013;95(9):1167-1172.
8. Verleden GM, Glanville AR, Lease ED, et al. *Chronic lung allograft dysfunction: Definition, diagnostic criteria, and approaches to treatment-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT.* *J Heart Lung Transplant.*2019;38(5):493-503.
9. Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. *An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome.* *Eur Respir J.*2014;44(6):1479-1503.
10. Sato M, Waddell TK, Wagnetz U, et al. *Restrictive allograft syndrome (RAS): a novel form of chronic lung allograft dysfunction.* *J Heart Lung Transplant.*2011;30(7):735-742.
11. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. *A new classification system for chronic lung allograft dysfunction.* *J Heart Lung Transplant.*2014;33(2):127-133.
12. DerHovanessian A, Todd JL, Zhang A, et al. *Validation and Refinement of Chronic Lung Allograft Dysfunction Phenotypes in Bilateral and Single Lung Recipients.* *Ann Am Thorac Soc.*2016;13(5):627-635.
13. Collins J. *Imaging of the chest after lung transplantation.* *J Thorac Imaging.*2002;17(2):102-112.
14. Miller WT, Kotloff RM, Blumenthal NP, Aronchick JM, Geftter WB. *Utility of high resolution computed tomography in predicting bronchiolitis obliterans syndrome following lung transplantation: preliminary findings.* *J Thorac Imaging.*2001;16(2):76-80.
15. Konen E, Gutierrez C, Chaparro C, et al. *Bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients: can thin-section CT findings predict disease before its clinical appearance?* *Radiology.*2004;231(2):467-473.
16. Berstad AE, Aaløkken TM, Kolbenstvedt A, Bjørtuft O. *Performance of long-term CT monitoring in diagnosing bronchiolitis obliterans after lung transplantation.* *Eur J Radiol.*2006;58(1):124-131.
17. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. *Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection.* *J Heart Lung Transplant.*2007;26(12):1229-1242.
18. Kramer MR, Stoehr C, Whang JL, et al. *The diagnosis of obliterative bronchiolitis after heart-lung and lung transplantation: low yield of transbronchial lung biopsy.* *J Heart Lung Transplant.*1993;12(4):675-681.
19. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. *Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation.* *J Heart Lung Transplant.*1994;13(6):963-971.
20. Pomerance A, Madden B, Burke MM, Yacoub MH. *Transbronchial biopsy in heart and lung transplantation: clinicopathologic correlations.* *J Heart Lung Transplant.*1995;14(4):761-773.
21. Corris PA, Ryan VA, Small T, et al. *A randomised controlled trial of azithromycin therapy in bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) post lung transplantation.* *Thorax.*2015;70(5):442-450.
22. Vos R, Vanaudenaerde BM, Ottevaere A, et al. *Long-term azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: divide and conquer?* *J Heart Lung Transplant.*2010;29(12):1358-1368.
23. Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. *Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation.* *Transplantation* 2008; 85:36-41.
24. Vandermeulen E, Verleden SE, Ruttens D, et al. *BAL neutrophilia in azithromycin-treated lung transplant recipients: Clinical significance.* *Transpl Immunol.*2015;33(1):37-44.
25. de Jong PA, Vos R, Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Verschakelen JA. *Thin-section computed tomography findings before and after azithromycin treatment of neutrophilic reversible lung allograft dysfunction.* *Eur Radiol* 2011; 21: 2466-74.
26. Verleden GM, Vos R, Verleden SE, et al. *Survival determinants in lung transplant patients with chronic allograft dysfunction.* *Transplantation.*2011;92(6):703-708.
27. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, et al. *Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome-A consensus report from the Pulmonary Council of the ISHLT.* *J Heart Lung Transplant.*2019;38(5):483-492.
28. Todd JL, Jain R, Pavlisko EN, et al. *Impact of forced vital capacity loss on survival after the onset of chronic lung allograft dysfunction.* *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 159-66.
29. Sato M, Hwang DM, Ohmori-Matsuda K, et al. *Revisiting the pathologic finding of diffuse alveolar damage after lung transplantation.* *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 354-63.
30. Ofek E, Sato M, Saito T, et al. *Restrictive allograft syndrome post lung transplantation is characterized by pleuroparenchymal fibroelastosis.* *Mod Pathol* 2013; 26: 350-6.

31. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Predictors of survival in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1078-84.
32. Garfield JL, Marchetti N, Gaughan JP, Steiner RM, Criner GJ. Total lung capacity by plethysmography and high-resolution computed tomography in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:119-126.
33. Dettmer S, Shin HO, Vogel-Claussen J, et al. CT at onset of chronic lung allograft dysfunction in lung transplant patients predicts development of the restrictive phenotype and survival. *Eur J Radiol* 2017; 94: 78-84.
34. Halloran K, Aversa M, Tinckam K, et al. Comprehensive outcomes after lung retransplantation: A single-center review. *Clin Transplant*.2018;32(6):e13281.
35. Borro JM, Bravo C, Solé A, et al. Conversion from cyclosporine to tacrolimus stabilizes the course of lung function in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplant Proc* 2007; 39: 2416-9.
36. Ross DJ, Lewis MI, Kramer M, Vo A, Kass RM. FK 506 'rescue' immunosuppression for obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Chest*.1997;112(5):1175-1179.
37. Reichenspurner H, Meiser BM, Kur F, et al. First experience with FK 506 for treatment of chronic pulmonary rejection. *Transplant Proc*.1995;27(3):2009.
38. Knoop C, Antoine M, Vachiéry JL, Yernault JC, Estenne M. FK 506 rescue therapy for irreversible airway rejection in heart-lung transplant recipients: report on five cases. *Transplant Proc*.1994;26(6):3240-3241.
39. Kesten S, Chaparro C, Scavuzzo M, Gutierrez C. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*.1997;16(9):905-912.
40. Mentzer RM, Jahania MS, Lasley RD. Tacrolimus as a rescue immunosuppressant after heart and lung transplantation. The U.S. Multicenter FK506 Study Group. *Transplantation*.1998;65(1):109-113.
41. Revell MP, Lewis ME, Llewellyn-Jones CG, Wilson IC, Bonser RS. Conservation of small-airway function by tacrolimus/cyclosporine conversion in the management of bronchiolitis obliterans following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*.2000;19(12):1219-1223.
42. Fieguth HG, Krueger S, Wiedenmann DE, Otterbach I, Wagner TO. Tacrolimus for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after unilateral and bilateral lung transplantation. *Transplant Proc*.2002;34(5):1884.
43. Cairn J, Yek T, Banner NR, Khaghani A, Hodson ME, Yacoub M. Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant*.2003;22(1):50-57.
44. Sarahrudi K, Estenne M, Corris P, et al. International experience with conversion from cyclosporine to tacrolimus for acute and chronic lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg*.2004;127(4):1126-1132.
45. D'Ovidio F, Singer LG, Hadjiliadis D, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in end-stage lung disease candidates for lung transplant. *Ann Thorac Surg*.2005;80(4):1254-1260.
46. Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al. Gastroesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection. *Eur Respir J*.2008;31(4):707-713.
47. Hadjiliadis D, Duane Davis R, Steele MP, et al. Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2003;17(4):363-368.
48. Davis CS, Gagermeier J, Dilling D, et al. A review of the potential applications and controversies of non-invasive testing for biomarkers of aspiration in the lung transplant population. *Clin Transplant* 2010; 24: E54-61.
49. D'Ovidio F, Mura M, Tsang M, et al. Bile acid aspiration and the development of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 1144-52.
50. Hopkins PM, Kermeen F, Duhig E, et al. Oil red O stain of alveolar macrophages is an effective screening test for gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 859-864.
51. Jain R, Hachem RR, Morrell MR, et al. Azithromycin is associated with increased survival in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 531-7.
52. Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Van Raemdonck DE. Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 566-70.
53. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 772-5.
54. Verleden GM, Lievens Y, Dupont LJ, et al. Efficacy of total lymphoid irradiation in azithromycin nonresponsive chronic allograft rejection after lung transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41: 1816-20.
55. Fisher AJ, Rutherford RM, Bozzino J, Parry G, Dark JH, Corris PA. The safety and efficacy of total lymphoid irradiation in progressive bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 537-43.
56. Greer M, Dierich M, De Wall C, et al. Phenotyping established chronic lung allograft dysfunction predicts extracorporeal photopheresis response in lung transplant patients. *Am J Transplant* 2013; 13: 911-8.
57. Yung GL, Craig V. Lung transplantation and extracorporeal photopheresis: The answer to bronchiolitis obliterans? *Transfus Apher Sci* 2015; 52: 162-6.
58. Benden C, Haughton M, Leonard S, Huber LC. Therapy options for chronic lung allograft dysfunction-bronchiolitis obliterans syndrome following first-line immunosuppressive strategies: A systematic review. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 921-33.
59. Vos R, Wuyts WA, Gheysens O, et al. Pirfenidone in restrictive allograft syndrome after lung transplantation: A case series. *Am J Transplant* 2018; 18: 3045-59.
60. Suhling H, Bollmann B, Gottlieb J. Nintedanib in restrictive chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 939-940.
61. Vos R, Verleden SE, Ruttens D, et al. Pirfenidone: a potential new therapy for restrictive allograft syndrome? *Am J Transplant* 2013; 13: 3035-40.

62. Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, et al. ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 213-21.
63. Vos R, Vanaudenaerde BM, Verleden SE, et al. A randomised controlled trial of azithromycin to prevent chronic rejection after lung transplantation. *Eur Respir J* 2011; 37: 164-72.
64. Ruttens D, Verleden SE, Vandermeulen E, et al. Prophylactic Azithromycin Therapy After Lung Transplantation: Post hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant* 2016; 16: 254-61.
65. Vos R, Ruttens D, Verleden SE, et al. High-dose vitamin D after lung transplantation: A randomized trial. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 897-905.
66. Li Y, Gottlieb J, Ma D, et al. Graft-protective effects of the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin after lung transplantation-a propensity score analysis with 23 years of follow-up. *Transplantation* 2011; 92: 486-92.
67. Treede H, Glanville AR, Klepetko W, et al. Tacrolimus and cyclosporine have differential effects on the risk of development of bronchiolitis obliterans syndrome: Results of a prospective, randomized international trial in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 797-804.