

Akciğer Naklinde Akut Rejeksiyon

Acute Lung Rejection in Lung Transplantation

Dr. Sultan Sevkan CANER

SBÜ, İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Akciğer nakli sonrası tekrarlayan akut rejeksiyon atakları, posttransplant önemli bir morbidite ve mortalite kaynağı olan kronik akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu (CLAD) gelişimi için birincil risk faktörüdür. Son yıllarda immünesüpresif tedavideki önemli gelişmelere rağmen, posttransplant ilk yılında en az bir kez akut rejeksiyon tedavisi alanların oranı %30'dur. Akut akciğer rejeksiyonunun en yaygın formu, perivasküler veya peribronşiyoler mononükleer inflamasyon ile karakterize olan akut hücrel rejeksiyondur (AHR). AHR ataklarının çoğu, yüksek doz steroid tedavisine cevap verir ve nadiren direk ölüm nedenidir. Bununla birlikte ilk yıldan sonraki AHR ataklarının bu tedaviye cevabı daha azdır. Akut rejeksiyonun ikinci formu, kapiller hasar, nötrofilik göç ve arterit ile karakterize olan akut antikor aracılı rejeksiyondur (AAR). Mevcut AAR sınıflandırma sistemi; akciğer allogreft fonksiyon bozukluğu, AAR ile tutarlı histolojik değişiklikler, pozitif C4d boyaması ve donör spesifik antikor (DSA) varlığını içermektedir. Donör HLA'ya yönelik antikorların ölçümü ve bunların öneminin belirlenmesindeki zorluklar nedeniyle AAR tanısı karmaşıktır. Henüz AAR tedavisi konusunda net bir rehber ya da fikir birliği yoktur. Plazmaferez, IVIG, rituksimab, bortezomib ve ekulizumab gibi ilaçlar farklı kombine tedavi yöntemleri şeklinde uygulanmaktadır. AAR ataklarının çoğunun bu immünesüpresif tedavilere cevabı kötüdür ve tanı sonra mortalitesi yüksektir. Burada, akciğer nakli sonrası sağ kalımı etkileyen AHR ve AAR'nun patofizyolojisi, tanı, klinik fenotipleri ve tedavisi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut hücrel rejeksiyon; akut antikor aracılı rejeksiyon; akciğer nakli.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Sultan Sevkan CANER
SBÜ, İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
e-posta: sevkan_gulhan@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.009

SUMMARY

Recurrent acute rejection after lung transplantation is a primary risk factor for development of chronic lung allograft dysfunction (CLAD) which is a major source of post-transplant morbidity and mortality. Despite significant advances in immunosuppressive therapy in recent years, 30% of patients receive treatment for acute rejection in the first year after lung transplantation. The most common form of acute lung rejection is acute cellular rejection (ACR) characterized by perivascular or peribronchiolar mononuclear inflammation. Most ACR episodes respond well to high dose steroid treatment and are rarely a direct cause of death. However ACR episodes after the first year are less responsive to treatment. The second form of acute rejection is acute antibody-mediated rejection (AMR) characterized by capillary damage, neutrophil migration and arteritis. Currently, AMR classification system consists of lung allograft dysfunction, histological changes consistent with AMR, positive C4d staining, and the presence of donor specific antibody (DSA). The diagnosis of AMR is complex due to challenges in measuring antibodies directed against donor HLA or identifying their significance. Currently there are no clear guidelines or consensus on the treatment of AMR. Treatment regimens consist of combination of plasmapheresis, IVIG, rituximab, bortezomib or eculizumab. Most of the AMR attacks poorly respond to these immunosuppressive therapies and mortality after diagnosis is high. The pathophysiology, diagnosis, clinical phenotypes and treatment of ACR and AMR are discussed in detail in this manuscript.

Keywords: Acute cellular rejection; acute antibody-mediated rejection, lung transplantation.

GİRİŞ

Akciğer nakli, optimal medikal ve cerrahi tedaviye cevap vermeyen son dönem akciğer hastaları için önemli bir tedavi seçeneğidir⁽¹⁾. Akciğer nakli sonrası ortalama yaşam süresi 5.8 yıldır. Son yıllarda cerrahi, cerrahi sonrası ve immünsüpressif tedavi yönetimindeki gelişmelere rağmen genel sağ kalım, diğer solid organ nakillerine göre akciğer nakillerinde daha düşüktür^(2,3). İlk 30 gündeki ölümlerin %50'den fazlası erken greft yetersizliği, enfeksiyonlar ve cerrahi teknik problemlerden kaynaklanırken, uzun dönemdeki ölümlerin en sık nedeni bronşiyolitiss obliterans sendromu (BOS)'dur⁽¹⁾. Akut rejeksiyon atakları erken greft kaybı ve mortaliteye neden olduğu gibi, kronik alloimmun cevabı ve havayolu inflamasyonunu uyarak kronik akciğer allogreft disfonksiyonu "Chronic Lung Allograft Dysfunction (CLAD)"na neden olur. CLAD ve enfeksiyonlar uzun süreli sağ kalımı sınırlayan temel faktörlerdir. CLAD'nun en sık görülen fenotipi BOS'dur⁽⁴⁾. Akciğer naklinden beş yıl ve 10 yıl sonra BOS gelişme oranı, sırasıyla %50 ve %76'dır⁽¹⁾. Akut rejeksiyon ataklarının erken tanısı ve tedavisi BOS gelişimini önlemektedir.

Akut rejeksiyonun en sık görülen formu akut hücrel rejeksiyon (AHR)'dur. Allogreft üzerindeki insan lökosit antijen (Human Leukocyte Antigen/HLA)'ne karşı T lenfosit cevabı artmıştır. İkinci akut rejeksiyon formu, nakil sonrası ilk saatlerde ve günlerde

hiperakut olarak da görülebilen akut antikor aracılı rejeksiyon (AAR)'dur. Diğer solid organ nakillerinde daha iyi tanımlanmış olan AAR'da, allogreft HLA antijenlerine karşı plazma hücreleri ve B hücrelerinden antikor üretimi artmıştır. Son yıllarda akciğer nakil alıcılarında da ortaya konulan bu rejeksiyon formu nakilden sonraki aylarda da gelişebilir. Sağ kalım üzerine AHR'den daha olumsuz etkisi vardır. Bazen her iki rejeksiyon birlikte görülebilir⁽⁵⁾.

AKUT HÜCRESEL REJEKSİYON

Akciğer nakli sonrası ilk aylarda en sık görülen rejeksiyondur. Klinik ve radyolojik bulguları nonspesifik, bazen asemptomatik olduğundan kesin tanı patoloji ile konur. Histopatolojisinde perivasküler ve peribronşiyoler alanda belirgin lenfosit infiltrasyonu vardır. Özellikle ilk aylarda alınan takip transbronşiyal biopsi (TBB)'ler asemptomatik AHR ataklarını saptamada önemlidir. AHR atakları genellikle birinci basamak tedaviye yanıt verir, nadiren ölüm görülür.

Epidemiyoloji

AHR en sık nakil sonrası ilk altı ayda görülür⁽⁶⁾. Bir çalışmada hafif-orta AHR prevalansının ilk altı ayda %27'den %6'ya doğru gerilediği gösterilmiştir⁽⁷⁾. İlk bir ayda ölümlerin %3.3'ünden, sonraki 1-12. ayda ölümlerin %1.2'sinden akut rejeksiyon sorumludur. Akciğer nakli alıcılarının %30'u, taburculuk sonrasındaki ilk bir yılda, en az bir kez tedavi gerektiren akut rejeksiyon atağı geçirmektedir⁽¹⁾.

Risk Faktörleri

Preoperatif alıcı ve donör özellikleri yanısıra, peroperatif ve posttransplant risk faktörlerinin araştırıldığı birçok çalışma vardır. Sadece birkaçında AHR riski artışı tutarlı bulunmuştur. Bunlar; nakilden sonra geçen zaman ve nakil sonrası sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarıdır⁽⁷⁾.

1. Alıcıya ait faktörler: Gözlemsel bir çalışmada yüksek dereceli AHR'lu alıcılarda kistik fibrozis prevalansı yüksek olmasına rağmen multivaryant analizde ilişki bulunmamıştır⁽⁸⁾. Uluslararası Kalp Akciğer Transplantasyon Derneği (International Society for Heart and Lung Transplantation/ISHLT)'nin 2017 raporuna göre; AHR frekansı 11-17 yaş grubunda daha yüksek iken, bir yaş altında ve adultlarda daha düşük bulunmuştur⁽⁹⁾.

2. Donöre ait faktörler: Mangi ve ark. nın çalışmasında siyah olmayan ırka ve travmaya sahip donörlerde AHR prevalansı yüksektir ve 0 kan grubu dışındaki donörlerin erken AHR ile ilişkisi bulunmuştur⁽¹⁰⁾. Yine bu çalışmada genç yaşta donörlerde daha yüksek AHR riski var iken diğer bir çalışmada 40 yaş üstündeki donörlerde erken dönem akut rejeksiyon riski artışı gösterilmiş⁽¹¹⁾. Marjinal donörler ve standart donörler kıyaslandığında AHR riski açısından fark bulunmamıştır⁽¹²⁾. İlginç olarak donör arteriyel parsiyel oksijen basıncı/fraksiyonel inspire oksijen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) oranı daha yüksek donörlerde AHR riski anlamlı artmıştır⁽¹³⁾. Dört ve üzeri HLA uyumsuzluğu olan donörlerde AHR riski daha yüksektir⁽¹³⁾. HLA-DR ve B uyumsuz alıcılarda erken dönem ciddi AHR riski fazladır^(10,14). HLA sınıf-II uyumsuzluğu olan alıcılarda da AHR riski yüksektir⁽¹⁵⁾.

3. Cerrahiye ait faktörler: Tek taraflı akciğer nakli erken AHR için önemli bir risktir⁽¹¹⁾. ISHLT 2014 raporuna göre renakıl alıcılar ile diğer alıcılar arasında taburculuk sonrasında birinci yıla kadar AHR riski benzerdir⁽¹⁶⁾. Ex vivo akciğer perfüzyonu (Ex Vivo Lung Perfusion (EVLV)) uygulanmış alıcılarda da AHR riski benzer bulunmuştur^(17,18).

4. İmmünsüpresif tedaviye ait faktörler: AHR'nin önlenmesinde immünsüpresif tedavinin önemi büyüktür. ISHLT 2017 raporuna göre indüksiyon tedavisinde yeni ilaçlar kullanılmaya başlanmasına rağmen, bunların AHR riski oranları ile ilgili yeterli karşılaştırma yapılmamıştır⁽¹⁹⁾. Alemtuzumab verilen alıcılarda basiliksimaba (IL-2 reseptör antagonisti) göre ilk altı ayda ciddi AHR insidansı daha az olmasına rağmen sağ kalım süreleri benzer bulunmuştur⁽²⁰⁾. Yine Alemtuzumab ve antitimosit globülinin (ATG)

karşılaştırıldığı bir çalışmada Alemtuzumab alanlarda A2 derecenin üstünde AHR ataklarının olmadığı görülmüştür^(21,22). Pedyatrik alıcılarda ATG ve IL-2 reseptör antagonisti kullananlar arasında AHR açısından istatistiksel fark görülmemiş⁽⁹⁾. Dört indüksiyon yaklaşımının (indüksiyon yok, daclizumab, ATG ve alemtuzumab) karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada alemtuzumab veya ATG verilenlerde beş yıllık sağkalım benzer ve diğer yaklaşımlardan daha iyi bulunmuştur. Alemtuzumab alanlarda greft yetersizliği oranı en düşük ve nakil sonrası beş yılda AHR geçirmeyenlerin oranı daha fazladır⁽²³⁾. ISHLT verilerine göre son yıllarda takrolimus ve mikofenolat mofetil (MMF) içeren ilaç rejimleri daha sık kullanılmaktadır^(19,20). Bir Cochrane metaanalizde siklosporin ve azatiyoprin(AZT) içeren rejimler ile tacrolimus ve MMF içeren rejimler arasında AHR oranları benzer bulunmuştur⁽²⁴⁾. Kohort bir çalışmada MMF ile AZT karşılaştırılmış, MMF'li rejimde AHR atak sayısı ve ciddi atakların azaldığı görülmüştür⁽²⁵⁾. İki merkezli prospektif, randomize diğer bir çalışmada ise MMF'li ve AZT'li rejimler karşılaştırılmış. Nakil sonrası ilk altı ay, \geq A2 AHR atak insidansı ve ilk altı aylık sağkalım oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır⁽²⁶⁾. Akciğer ve kalp-akciğer nakilli alıcılarını kapsayan çok merkezli randomize prospektif bir çalışmada Everolimus ve AZT karşılaştırılmış. İlk bir yılda greft kaybı, ölüm ve FEV₁'de (%15'ten fazla) azalma insidansı ve tedavi edilen AHR atak insidansı Everolimus alanlarda daha düşük bulunmuştur⁽²⁷⁾. İmmünsüpresif ilaçların terapötik düzeylerini sağlamanın AHR riskini azaltmada önemli olduğu bilinmesine rağmen bu konudaki çalışmalar da sınırlıdır. Siklosporin için dozdan iki saat sonraki terapötik ilaç düzeyleri, daha düşük AHR riski ile ilişkili iken⁽²⁸⁾, takrolimus kan düzeylerindeki değişkenlik erken dönem AHR riski artışı ile ilişkilidir⁽²⁹⁾. Takrolimus farmakokinetiği ve doz ayarlanması ile CYP3A5 ve ABCB-1 allellerinin ilişkisi ile ilgili pek çok çalışma vardır⁽³⁰⁾. Diğer solid organ nakillerinde, CYP3A5 genotipi düşük takrolimus konsantrasyonları ile ilişkilidir⁽³¹⁾. Akciğer nakil alıcılarında ise böyle bir çalışma rapor edilmemiştir. ABCB1 3435 geniyle ilgili olarak, C allelinin TT alleline kıyasla, akut persistan rejeksiyon riski daha yüksektir⁽³²⁾. Diğer araştırılan ilginç polimorfizmlerden (NOD2/CARD15 ve MDR1C3435T) NOD2 gene sahip olanlarda AHR insidansı daha yüksektir⁽³³⁾. CARD15 geni, akciğer naklinden sonraki ilk yılda akut persistan rejeksiyon için önemli bir belirleyicidir. Bunun nedeni ilaç direnci artışına yol açması veya ilaç etkinliğini değiştirmesi olabilir⁽³²⁾.

5. Enfeksiyonlara ait faktörler: AHR ve viral enfeksiyonların ilişkisi yoğun olarak araştırılmıştır. CMV enfeksiyonu, yüksek dereceli AHR ve BOS ile ilişkilidir. Donör alıcı uyumsuzluğu (D+/R-) olanlarda ise mortalite en yüksektir^(11,34,35). Bu ilişkinin altında yatan yolları tam olarak açıklanmamasına rağmen, CMV, CD8+ T hücrelerini aktive ederek AHR'nun tetiklenmesine yol açabilir⁽³⁶⁾. Transplantasyonda rutin olarak uygulanan antiviral profilaksi ve viremi izleminin yaygın kullanımı, sadece CMV enfeksiyonunun doğal seyirinin değişmesine neden olmamıştır. Son çalışmalarda bu tedavinin diğer Beta-herpes virüslerinin de AHR ile korelasyonlarını azalttığı görülmüştür^(13,35,37). Antiviral ajan seçimi ile ilgili olarak, valgansiklovir profilaksisi, gansiklovire göre daha düşük AHR insidansı ile birlikte dir^(35,38). Toplum kökenli solunum yolu viral enfeksiyonları (CARV) FEV₁ düşüşü için risk faktörü olarak kabul edilmiştir, ancak AHR ile olan ilişkileri tutarsızdır⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Doksanuç hastanın bronkoalveoler lavaj (BAL) örneklerinin incelendiği prospektif bir çalışmada; CARV pozitif olanlarda asemptomatik olsalar bile %33'ünde A2 ve üstü AHR atağı veya FEV₁'de > %20 azalma görülmüş. Aynı zamanda CARV enfeksiyonun birinci yılında BOS insidansının yüksek olduğu gösterilmiş⁽⁴¹⁾. Diğer bir çalışmada CARV ve AHR arasında ilişki bulunmazken, AHR atağı ve viral enfeksiyonlar eşzamanlı olduğunda FEV₁'deki düzelmenin daha yavaş olduğu gösterilmiştir⁽³⁹⁾.

Bakteriyel, fungal etkenlerin AHR ile ilişkisi ile ilgili daha az çalışma vardır. Bir çalışmada, posttransplant ilk üç ayda *Staphylococcus aureus* pnömoni, trakeobronşiti veya bakteremisi olan hastalarda uzun dönem mortalite ve AHR insidansı daha yüksek bulunmuştur⁽⁴²⁾. Bir fare deneyinde *Pseudomonas aeruginosa*'nın G-CSF bağımlı nötrofiliiyi uyarak AHR'yi tetiklediği gösterilmiştir⁽⁴³⁾. *Chlamydia pneumoniae*, AHR ve mortalite için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır⁽⁴⁴⁾. *Simkania negevensis* (*Chlamydiales* ailesinden) ile AHR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır⁽⁴⁶⁾. *Aspergillus* enfeksiyonu ile AHR teşhis zamanı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur⁽⁴⁶⁾. Akciğer mikrobiyotasını değerlendiren yeni tetkikler ile AHR'de mikrobiyal patojenlerin rolü daha iyi aydınlatılabilecektir⁽⁴⁷⁾.

6. Diğer faktörler: Akciğerler, hava kirliliği ve çevresel irritanlarla da temas halindedir. Hava kirliliği; CLAD gelişimi ve solunum fonksiyon testlerindeki düşüklük ile ilişkilidir^(48,49). Bir çalışmada, B derece-AHR teşhisinden üç gün önce havada partikül sayısında artış olmuştur. A derece-AHR'lularda ve Azitro-

misin alan hastalarda ise böyle bir ilişki bulunmamış ve antibiyotiklerin koruyucu etki yapabileceği düşünülmüştür⁽⁵⁰⁾.

Gastroözofageal reflü (GÖR)'nün allogreft hasarı ile ilişkisini gösteren pek çok çalışma vardır⁽⁵¹⁾. Hayvan çalışmalarında allogreftin gastrik içeriğe maruziyeti ile greftin dokusunda makrofaj ve CD8+ T lenfosit artışı⁽⁵²⁾ ve serumda TGF- β artışı olmuştur⁽⁵³⁾. BAL pepsin düzeyinin AHR atakları⁽⁵⁴⁾ ve A2 ve üstü AHR atak sıklığı ile ilişkisini gösteren diğer hayvan deneyleri de vardır⁽⁵⁵⁾. Shah ve ark.'nın çalışmasında GÖR'lü alıcılarda, AHR atakları ve erken dönem AHR'nun daha sık olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, özofageal dismotilite de önemli bulunmuştur⁽⁵⁶⁾. Başka bir çalışmada akciğer nakli öncesi veya sonrasında gastroparezi varlığının AHR oranlarını değiştirmediği görülmüştür⁽⁵⁷⁾.

Posttransplant dönemde donör spesifik antikor (DSA) gelişenlerde; yüksek dereceli AHR üç kat, rekürren AHR atakları ise yedi kat fazla görülmüştür⁽⁵⁸⁾. Yine DSA gelişen alıcılarda, AAR ve AHR atakları daha fazladır ve ikisi birarada olduğunda birbirini potansiyelize edebilirler⁽⁵⁹⁾. Prospektif, çok merkezli bir çalışmada; ortalama floresan yoğunluğu (Mean Fluorescence Intensity (MFI) \geq 3000 olan DSA ve \geq A2 AHR atakları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 1)⁽⁶⁰⁾.

AHR İmmünolojisi

Allojenik organ nakli sonrası alıcıda, kendinden olmayan moleküllere karşı güçlü bir immünolojik reaksiyon ortaya çıkar. Bu donör antijenlerini (alloantijenler) tanımda alloreaktif T hücreleri ana rol oynar ve AHR'nun başlatılmasında kritik öneme sahiptir^(61,62). İlk kez lökositlerde gösterilmiş olmalarından dolayı insan lökosit antijenleri olarak adlandırılan, HLA antijenlerinin oluşması, organizmada majör histokompatibilite kompleksi "Major Histocompatibility Complex Gen Region (MHC)" adı verilen bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. MHC geni tarafından kodlanan HLA sınıf-I (A, B ve Cw lokusları) ve HLA sınıf-II (DR, DQ ve DP lokusları) proteinleri immünolojik cevabın temel bileşenleridir. Antijen sunan hücrelerin(APC) hücre yüzeyinde eksprese olan HLA'lar, yabancı antijenik peptitlerin T hücrelerine sunulmasından sorumludur⁽⁶³⁾. HLA sınıf-I proteinleri çekirdekli hücrelerin çoğunluğundan eksprese edilir ve CD8+ T hücreleri tarafından tanınır. HLA sınıf-II proteinleri ise B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreleri içeren antijen sunan hücreler (APC) tarafından eksprese edilir ve CD4+ T hücreleri tarafından tanınır. Ayrıca, enflamatuvar uyaranlar

Tablo 1. AHR ile ilişkisine göre faktörler.

AHR ile ilişki olasılığı var	AHR ile ilişki olasılığı yok	Anlamli sonuç yok
Alıcı yaşı	Marjinal donör	Alttaaki akciğer hastalığı
Genetik polimorfizm	Cinsiyet	Donör yaşı
Irk	Renakil	İndüksiyon tedavisi
Kan grubu	EVLP	İdame tedavi
PaO ₂ /FiO ₂	GCSF uygulaması	CARV
HLA		
Önceki rejeksiyonlar		
İlaç düzeyleri		
Farmakogenetik		
CMV*		
CMV D/R uyumsuzluğu		
Çevresel irritanlar		
GÖR		
Transplant sonrası zaman*		
Tek taraflı akciğer nakli		

ile epitelyal, endotelyal hücreler, fibroblastlar gibi diğer hücrelerden de HLA sınıf-II'nin ekspresyonu indüklenebilir⁽⁶⁴⁾. Minor histo-uyumluluk antijenleri veya ABO kan grubu antijenleri gibi diğer MHC olmayan (non-MHC) proteinler de alloimmün reaksiyonları ortaya çıkarır. Bu antijenlere karşı antikor aracılı süreç tanımlanmıştır. Ancak AHR'a tam olarak katkısı açık değildir^(65,66). Donör alloantijenleri alıcı T lenfositlere üç yol ile sunulur; doğrudan, dolaylı ve yarı dolaylı yol. Doğrudan yolda donör alloantijenleri, allogreft içinde hazır bulunan donör kaynaklı APC'ler ile alıcının CD4+ ve CD8+ T hücrelerine sunulur. Nakilin hemen sonrasında ani ve çok güçlü bir immün reaksiyon ortaya çıkar. Dolaylı yolda, donör kaynaklı antijenler alıcı APC'leri tarafından sadece CD4+ T hücrelerine sunulur. Dolaylı yol, nakil sırasında başlar, daha yavaş, şiddeti daha az bir immün yanıtı aktive eder, allogreftin ömrü boyunca devam eder. Yarı-dolaylı yolda alıcı APC'leri çeşitli mekanizmalarla donör MHC proteinlerini elde eder ve donör alloantijenlerini CD4+ ve CD8+ T hücrelere sunar⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Bu immün olaylardaki donör ve alıcı bağışıklık hücrelerinin çoğu hem AHR hem de CLAD'un gelişimine katılır. Bu bağışıklık hücreleri ve alıcı T lenfositleri, donör kaynaklı antijeni tanıyarak rejeksiyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol almaktadır. Bu süreç "allotanıma" adı verilir. CD8+ T hücreleri tamamen sitotoksikken, CD4+ T hücreleri direkt sitolitik aktivite, hem doğal hem de adaptif immün hücrelerin aktivasyonu, enflamatuvar bir yanıtın çoğaltılması veya azaltılmasına kadar değişen çok sayıda fonksiyona sahiptir⁽⁷⁰⁾. Bunlar T

helper (Th) hücre subgruplarının hem proinflamatuvar hem de anti-enflamatuvar özellikleri ile olur⁽⁷¹⁾. Allogreft reddi sırasındaki bağışıklık ortamı, spesifik hücre gruplarını enflamasyonu önleyici veya uyarıcı şekilde hareket ettirir. Th hücreleri sitokin profillerine göre iki kategoride sınıflandırılır, Th1 hücreleri proinflamatuvar ve Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar ortama katkıda bulunur. Ancak bu paradigma diğer belirgin Th hücre altgruplarının tanımlanmasıyla genişlemiştir. Örneğin; CD4+ T hücrelerinin yeni altgrupları olarak kabul edilen Th17 ve Thf hücrelerinin, proinflamatuvar aktiviteleri vardır^(72,73). Treg hücreleri, Th9 hücreleri ve Th22 hücreleri anti-inflamatuvar bağımsız Th altgrupları olarak tanımlanmıştır^(74,75). Th17 hücreleri ve sitokinleri hem akut hem de kronik greft rejeksiyonundaki enflamasyona aracılık ederken⁽⁷²⁾, Thf hücreleri B hücre immün cevabını aktive etmektedir. Buna karşılık, Treg alt gruplarının enflamatuvar sinyalleri bastırdığı ve deneysel modellerde greftin sağkalımını uzatabildiği gösterilmiştir⁽⁷⁶⁾. Th1 hücreler interlökin-2 (IL-2), interferon gamma (IFN)- γ üretirken, Th17 hücreler IL-17 gibi sitokinleri üreterek güçlü proinflamatuvar özellikleri ile akut ve kronik rejeksiyonda önemli rol alır⁽⁷⁷⁾. Th2 hücreler IL-6 aktivasyonu ile proinflamatuvar iken, IL-10 aktivasyonu ile antiinflamatuvar özelliktedir^(77,78). Th altgruplarının esneklik derecesi, allogreft reddinin desteklenmesi veya bastırılmasının karmaşıklığına katkıda bulunur. Th alt gruplarının mekanizmaları ve greft sağkalımı üzerindeki etkileri üzerine yapılan çalışmalar sağkalım ve tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

AHR Kiniği

AHR'nun tanısı klinik bulgular ile konulamaz. Çünkü asemptomatik olabildiği gibi nefes darlığı, kuru veya balgamlı öksürük, halsizlik, ateş, grip benzeri semptomlar, pulsoksimetre saturasyonlarında düşme görülebilir⁽⁷⁹⁾. Bu semptomlar gelişirse AHR ve diğer nedenlerin birlikte araştırılması gerekir. Semptomların şiddeti ile AHR derecesi arasında anlamlı ilişki yoktur⁽⁸⁰⁾. Asemptomatik rejeksiyonlar, ilk aylarda yapılan takip bronkoskopiler ve transbronşiyal biyopsiler ile saptanabilir.

Fizik muayenede solunum sesleri normal olabildiği gibi inspiratuar ral ya da ronküs duyulabilir. Plevral efüzyon gelişirse ona ait bulgular görülebilir.

AHR Tanısı

Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Kanda eozinofili ve bazofili rejeksiyon lehine değerlendirilirken, nötrofili olması enfeksiyon lehinedir⁽⁸¹⁾.

Radyolojik bulgular rejeksiyonun şiddetine göre silik veya belirgin olabilir. AHR tanılı hastaların sadece %50'sinde akciğer grafisi anormaldir⁽⁸²⁾. İlk 30 günde gelişen rejeksiyonlarda bilateral pulmoner infiltrasyon ve plöreziye ait bulgular görülebilir⁽⁸³⁾. Yeni bir çalışmada; yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisinde kalp boyutları normal iken, alt loblarda daha belirgin buzlu cam opasiteler, interlobüler septal kalınlaşmalar, konsolide alanlar ve atelektazinin varlığı AHR için %90 pozitif prediktif değere sahiptir⁽⁸⁴⁾.

Akciğer nakli sonrası solunum fonksiyon testleri (SFT) rutin olarak takip edilir. Akciğer nakil merkezlerinin çoğu, taburculuk sonrası hastalarının ev spirometre ile günlük SFT değerlerini takip etmesini ister. Asemptomatik veya semptomatik hastaların 48 saatten uzun süreli FEV₁ değerlerinde \geq %10 düşüş olması AHR açısından uyarıcıdır. Fakat FEV₁ değerlerinin normal olması AHR'yi reddettirmez ve spesifitesi düşüktür. Enfeksiyon ve anastomoz darlıklarında da FEV₁'de düşme görülebilir⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. SFT değerlerinde düşüş olduğunda hastaların hızlı bir şekilde laboratuvar ve akciğer grafi tetkikleri değerlendirilip bronkoskopik inceleme yapılmalıdır.

Bronkoskopi böyle bir duruma neden olabilecek enfeksiyon, bronşiyal stenoz gibi diğer nedenlerin ortaya konmasında da önemlidir. Bronşiyal lavaj örnekleri ve TBB alınır. Akciğer nakli sonrası asemptomatik rejeksiyonları saptayabilmek için birçok akciğer nakli kliniği postoperatif 1, 2, 3, 6, 9 ve 12. aylarda TBB ile histopatolojik inceleme yapmaktadır⁽⁷⁹⁾. İlk altı ay ta-

kip TBB'lerin %25'inde AHR saptanmıştır⁽⁸⁸⁾. AHR'da klinik ve radyolojik bulgular nonspesifik olduğundan histopatolojik tanı altın standarttır. TBB'nin tanıs olması için en az beş örnekleme yapılmalıdır. TBB örnekleri en az 100 alveol içermeli, en az üç düzey parafin blok oluşturulabilmeli ve ezilmemiş olmalıdır⁽⁸⁹⁾. Hazırlanan parafin bloklar hematoksilen eosin boyama ile değerlendirilir. Diğer konnektif doku boyaları; bronşiyolitisi obliteransın lezyonları olan; hyalin fibrozis ve yapısı bozulmuş düz kas bantlarını göstermede faydalı olur⁽⁸⁹⁾.

Kriyobiopsi ile örnekleme yapıldığında daha büyük ve ezilmemiş doku örnekleri alınabilir. Fakat biyopsi sonrası komplikasyon riski artar⁽⁹⁰⁾. TBB sonrası geçici hipoksemi, > 100 mL kanama, pnömoni, pnömotoraks ve aritmi gibi komplikasyonlar çok az görülür^(2,6).

AHR Histopatolojisi

Akut hücreli rejeksiyonun histopatolojik sınıflaması ISHLT tarafından 2007'de tekrar düzenlenmiştir⁽⁹¹⁾. Önceki ve bu son sınıflandırmada; perivasküler ve peribronşiyoler alanda hücreli infiltrasyonun yoğunluğuna ve fibrozun varlığına bağlı olarak histolojik olarak derecelendirme yapılmıştır. Hava yollarında ve damarlarda geri dönüşümsüz yoğun eozinofilik hiyalin fibrozisin varlığı akut ve kronik rejeksiyon ayırt edilmesinde kilit noktadır.

Bu raporda perivasküler inflamasyon A derecelendirme ile, hava yolu inflamasyonu B derecelendirme ile değerlendirilir. Hava yolu inflamasyonunun yorumlanması biraz sıkıntılıdır. Enfeksiyonlarda da benzer bulgular olabilir. Bu nedenle özellikle B2R rejeksiyon düşünülen olgularda enfeksiyonun dışlanması önemlidir (Tablo 2).

AHR'nun tanısında histopatoloji altın standart olmasına rağmen belirgin tartışmalı ve sınırlayıcı durumlar vardır. Genel durumu ciddi, kritik veya kanamalı vakalardan elde edilen örnekler yetersiz olabilir⁽⁹¹⁾. Ayrıca, patoloğların yorumları arasında farklılıklar olabilmektedir⁽⁷⁹⁾. Daha az invaziv ve tartışmaya neden olmayan tanı yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bronşiyal lavaj daha az invaziv olmasına rağmen henüz akut rejeksiyon tanısında yeri yoktur. Ancak mikrobiyolojik ve diğer olası nedenlerin dışlanmasında yararlıdır. BAL hücre subgruplarının flowsitometrik analiz edildiği bir çalışmada; CD25+ T hücreler, doğal öldürücü (naturel killer/NK) hücreler, monositler lenfositler ve eozinofiller ile akut rejeksiyon arasında güçlü korelasyon bulunmuştur⁽⁹²⁾. AHR sırasında alınan BAL örneklerindeki sitokin düzeylerinin incelendiği mevcut çalışmaların sonuçları tutarsızdır.

Tablo 2. ISHLT akut hücresel rejeksiyon histopatolojik sınıflaması⁽⁹¹⁾.

A. Perivasküler inflamasyon değerlendirilmesi:	B. Hava yolu inflamasyonu değerlendirilmesi:
<p>A0 rejeksiyon bulgusu yoktur.</p> <p>A1 minimal rejeksiyonda; dağınık ve seyrek küçük mononükleer inflamasyon (MNİ) vardır. Venüller etrafında 2 veya 3 hücre tabakası kalınlığında küçük lenfositler, aktive veya plazmositoid lenfositler bir halka oluşturur. Lezyonlarda eozinofiller ve endotelitis yoktur.</p> <p>A2 hafif rejeksiyonda; düşük büyütmede bile tanınabilen, daha sık MNİ, eozinofiller vardır. Küçük lenfositler, aktive lenfositler, plazmositoid lenfositler, histiositler ve az sayıdaki eozinofiller, venüller ve küçük arterioller etrafındaki perivasküler interstisyumu infiltre eder. Ancak komşu alveoler septaya invaze olmazlar. Subendotelial inflamasyon sıklıkla görülür. Fakat şart değildir.</p> <p>A3 orta rejeksiyonda; venüller ve küçük arterioller etrafındaki perivasküler interstisyumda, yoğun MNİ, eozinofiller sık görülür. Nadiren nötrofiller görülür. A2'den farklı olarak septal alana intraalveolar makrofajların toplanması ve tip II pnömosit hiperplazisi ile karakterize olan MNİ, komşu alveoler septa ve hava boşluğuna invaze olmuştur. Subendotelial inflamasyon sıklıkla görülür.</p> <p>A4 şiddetli rejeksiyonda; belirgin alveoler pnömosit hasarı ve endotelite yol açan diffüz perivasküler, interstisyel ve havayolu MNİ vardır. Günümüzde nadirdir. Epitelyal ve endotelial hasar, intraalveolar hyalin membranlar, nekrotik epitelyal hücreler, makrofajlar ve hemoraji görülebilir. Erken posttransplant dönemde reperfüzyon hasarı ayırıcı tanıda bulunmalıdır (Reperfüzyon hasarında perivasküler ve interstisyel MNİ histolojisi görülmez).</p>	<p>B0 bronşiyoler inflamasyon yok,</p> <p>B1R bronşiyoler submukozada dağınık, seyrek, çevresel bant oluşturan mononükleer hücreler vardır. Nadiren eozinofiller olabilir. Epitelyal hasar veya intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu yoktur. Değerlendirmede infeksiyon daima gözönünde bulundurulmalıdır. Bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) dışlanmalıdır.</p> <p>B2R bronşiyoler submukozada daha büyük ve aktive lenfositler inflamasyon, daha fazla sayıda eozinofiller ve plazmositoid hücreler vardır. En şiddetli formunda epitelyal ülserasyon, fibrinopürülan eksuda, hücre kalıntıları ve nötrofiller vardır. Belirgin intraepitelyal lenfositik infiltrasyon, metaplazi ve nekroz ile birlikte epitelyal hasar vardır. Bronşiyoler submukozal infiltrasyon daha belirgindir. Tipik olarak eozinofiller belirgindir ve nötrofiller görülebilir. Nötrofilik infiltrasyon daha belirgin olduğunda infeksiyon, aspirasyon gibi olası diğer nedenler araştırılmalıdır. Epitel ve submukoza içindeki MNİ'ye göre orantısız sayıda nötrofil varlığı, rejeksiyondan ziyade infeksiyonun bir göstergesidir. Bronş lavaj sıvısının pürülan görünümü ve mikroorganizma gösterilmesi infeksiyonu destekleyen bulgulardır.</p> <p>X bronşiyoler doku yetersiz olduğunda, artefaktlar olduğunda bu şekilde raporlanır.</p>
<p>C. Kronik havayolu rejeksiyonu değerlendirilmesi</p> <p>C0 normal bulgular vardır.</p> <p>C1 kronik havayolu rejeksiyonunda, membranöz ve respiratuar bronşiyollerin submukozasında yoğun eozinofilik hyalin fibrinizasyon bronşiyolitisi obliterans (BO) olarak tanımlanır. Hava yolu elastikiyeti ve düz kas yapısının bozulması bronşiyollerde kısmi veya tam daralmaya neden olur. Peribronşiyoler interstisyum genişleyebilir. Yeterli bronşiyoler doku yokluğunda, distal hava yollarında köpüksü histiositlerin varlığı BO ile ilişkilidir.</p>	<p>D. Kronik vasküler rejeksiyon değerlendirilmesi</p> <p>D0 normal bulgular vardır.</p> <p>D1 Pulmoner ven ve arterlerin fibrointimal kalınlaşması vardır. Histolojik görünümü zayıf hücresel hyalin sklerozistir. Yaşlı donörlerin kullanımıyla ilişkilidir. Genellikle açık akciğer biyopsilerinde gösterilebilir.</p>

Bunun nedeni, BAL teknikleri, laboratuvar yöntemleri arasındaki farklılıklar ve sitokin ağının karmaşık olmasıdır. Bununla birlikte AHR atağında alınan BAL örneklerinde; IL-1, IL-6, IL-15, IL-17 ve CXCL-10 gibi bazı sitokin düzeylerinde tutarlı bir artış vardır.

AHR sırasında serumdaki sitokin seviyelerinin değerlendirildiği birkaç çalışmada AHR ile serum IL-6 düzeyi artışı ilişkili bulunmuştur⁽⁹³⁾. Posttransplant birinci yıldaki AHR atak sayısı ile BAL soluble HLA-G (HLA sınıf-I antijeni) artışı ilişkili bulunmuştur⁽⁹⁴⁾.

Başka bir çalışmada AHR atak sayısı ile BAL hemosiderin yükünün korele olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁵⁾. Bronşiyal fırçalama ile elde edilen örneklerde, IFN- γ ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) üreten intraepitelial T hücre yüzdesinin stabil, BOS'lu ve enfeksiyonlu alıcılara kıyasla AHR'lu alıcılarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁽⁹⁶⁾.

Ekshale biyobelirteçler ile yapılan çalışmalarda; ekshale nitrik oksit (eNO), hidrokarbonlar, aseton, hidrojen sülfid ve karbonil sülfid ile AHR ilişkisi değerlendirilmiş. AHR'lu alıcılarda stabil alıcılara kıyasla eNO^(97,98) ve karbonil sülfid⁽⁹⁹⁾ atılımı artmıştır.

Donör kaynaklı hücresiz DNA (cfDNA) tespiti yeni bir yöntem olarak dikkate alınmalıdır^(100,101). Orta ve ciddi AHR histopatolojisi ile cfDNA arasında pozitif korelasyon vardır⁽¹⁰⁰⁾.

Tanıda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve patolojik veriler ile karar verilmelidir. Kesin tanıyı koyduracak noninvaziv tanı yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

AHR Tedavisi

AHR'nda tedavi kararı histolojik rejeksiyon derecesi ve klinik yaklaşıma bağlı olarak değişmektedir. Yüksek dereceli (semptomatik \geq A2) akut perivasküler rejeksiyonun tedavi edilmesi hususunda fikir birliği varken, minimal veya hafif rejeksiyonun (A1, asemptomatik A2 veya izole B reddi) tedavisi hususu tartışmalıdır. Retrospektif bir çalışmada; minimal akut rejeksiyonun BOS riskini arttırdığı gösterilmiştir⁽¹⁰²⁾. Son yapılan bir çalışmada ise nakil sonrası ilk yıl tedavi edilmemiş (klinik olarak stabil) A1 derece AHR'lu alıcılarda CLAD veya ölüm riskinde artış görülmemiştir⁽¹⁰³⁾. Takip TBB sırasında saptanan asemptomatik A1B0 rejeksiyonda immünsüpresyonun artırılması, var olan ciddi bir fırsatçı viral veya mantar enfeksiyonunun tedavisini önemli ölçüde tehlikeye atabilir. Bu nedenle yüksek doz steroid tedavinin ertelenip, dört-altı hafta sonra biyopsinin tekrarlanması daha güvenli olabilir⁽⁵⁾. Kliniğimizin yaklaşımı da bu şekildedir.

AHR tedavisinin temel taşı steroiddir. Bununla birlikte, tedavi dozunu ve süresini belirten bir veri veya rehber yoktur. Çoğu akciğer nakli kliniğinde, üç gün boyunca günde bir kez 500-1000 mg metilprednizolon (günde 10 mg/kg) intravenöz olarak uygulanır. Tedavi hastanın kliniğine göre ayaktan veya yatırılarak verilebilir.

Tedaviye cevap veren hastaların klinik ve radyolojik bulguları ilk birkaç günde dramatik düzelir. Birkaç

hafta içinde tam düzelme olur. FEV₁ değerlerinde %10 düzelme olması klinik cevabın bir göstergesidir⁽¹⁰⁴⁾. Günümüzde, günlük klinik uygulamada tedaviye yanıtı değerlendirmede güvenilir bir ölçüt tanımlanmamıştır; Bununla birlikte, yayınlanan kanıtlar, ev spirometresini kullanma ihtiyacında artış, ev spirometrisinde hızlı bir düşüş olanlar ve serum C-reaktif protein düzeyi yüksek olanlarda steroidlere cevabın iyi olduğunu göstermektedir⁽¹⁰⁴⁾. AHR'nun nakil sonrası meydana gelme zamanı yüksek prognostik değere sahiptir. Bir çalışmada ilk bir yılda vakaların %85'i steroid duyarlı iken, ikinci yılda gelişen AHR ataklarının sadece %55'i steroidlere cevap verir. Erken dönem AHR ataklarının tedaviye cevabının daha iyi olabileceğini düşündürür⁽¹⁰⁴⁾. Yüksek doz steroid tedavi verilen alıcılarda yoğun immünsüpresyona bağlı enfeksiyon riskinin arttığı unutulmamalıdır⁽¹⁰⁵⁾. Viral ve fungal fırsatçı enfeksiyonlar için koruyucu tedavi (valgansiklovir, vorikonazol veya posakonazol) başlanmalıdır.

Daha hafif rejeksiyon ataklarında bazı klinisyenler oral kortikosteroidlerin dozunu artırır. Örneğin; metilprednizolon 0.5-1 mg/kg/gün artırılıp, iki-üç haftada idame doza geçilir. İdame immünsüpresif ilaç düzeyleri de artırılır. Her AHR atağından dört-altı hafta sonra TBB ile histopatoloji kontrolü yapılmalıdır. Klinik olarak sessiz veya tedaviye dirençli AHR'ların saptanmasında histopatoloji önemlidir^(88,106,107). Tedaviye dirençli AHR'nun tedavisi iyi tanımlanmamıştır. Böyle bir durumda AAR birliğide araştırılmalıdır. Çoğu merkez yüksek doz steroid tedavisini tekrarlar. İdame immünsüpresif tedavide siklosporin ahyorsa takrolimus ile, AZT ahyorsa MMF ile değiştirilir^(107,108). Everolimus gibi mTOR inhibitörü ilaç ekleyenler de vardır. Gottlieb ve ark. everolimusun eklenmesinin akut rejeksiyon şiddetini ve insidansını etkilemediğini bulmuştur⁽¹⁰⁹⁾. Tekrarlayan AHR'da ikinci basamak tedavi ilaçları ile ilgili yeterli veri yoktur. İkinci kez verilen steroid tedaviye de yanıt alınmazsa anti-timosit globulin (ATG), ekstrakorporeal fotoferez (EKF) veya alemtuzumab tedavisi denenebilir^(110,111). EKF'in tekrarlayan AHR'ü düzelttiği ve kronik akciğer rejeksiyonunda da akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir⁽¹¹¹⁾.

AHR Prognozu

AHR'nun tek başına mortaliteye katkısı düşük olmasına rağmen, uzun dönem mortalitenin en önemli nedeni olan CLAD gelişimine katkısı büyüktür⁽¹⁰³⁾. Erken dönem AHR'lar bronşiyal darlık gelişimi ile ilişkili bulunmuştur⁽¹¹²⁾. Rekürren AHR'lu hastaların

%21'inde takip eden altı ayda BOS gelişmiştir⁽¹⁰⁴⁾. Perivasküler ve peribronşiyoler rejeksiyonun birarada görüldüğü hastalarda restriktif allogreft sendromu (RAS) gelişme riski artmıştır⁽¹¹³⁾. Geç dönem (> 180 gün) AHR'larda⁽¹¹⁴⁾ ve en az bir kez \geq A2 AHR atağı geçiren genç yaş alıcılarda BOS riski artmıştır⁽¹¹⁵⁾. AHR atağı sırasında alınan BAL'da CD4+ FoxP3+ hücre yüzdesi yüksek olanlarda BOS gelişmediği görülmüştür⁽¹¹⁶⁾. BAL CXCL9 ölçümü sonraki CLAD gelişiminin bir önbilirleyicisi olabilir⁽¹¹⁷⁾.

Sonuç olarak; son 20 yılda AHR mekanizmaları ile ilgili önemli gelişmeler olmuştur. AHR'nin çoklu yönleri hakkında devam eden araştırmalar, histolojik derecelendirmenin ötesinde klinik fenotipleri ve biyobelirteçleri içerecek şekilde bilgi sağlamaktadır. AHR için spesifik risk faktörlerinin tanımlanması, mevcut transbronşiyal biyopsilerin altın standardının tanımlanması ve uygulaması kolay, daha az invaziv teşhis yöntemlerinin geliştirilmesi diğer araştırılan konulardır. Erken tanıya ve kişiselleştirilmiş AHR tedavilerine olanak sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANTİKOR ARACILI REJEKSİYON

Antikor aracılı rejeksiyon (AAR)'un karışık patolojik, serolojik ve klinik süreci böbrek ve kalp nakil alıcılarında iyi tanımlanmasına rağmen akciğer nakil alıcılarında iyi tanımlanamamıştır. Akciğer nakil alıcılarında greft disfonksiyonunun önemli bir nedeni olarak bilinmesine rağmen tanısı ve tedavisine yönelik kesin bir yaklaşım henüz yoktur. ISHLT, antikor aracılı rejeksiyonun tanımlanması ve fenotiplerinin belirlenmesi amacıyla, 2016'da ilk defa konsensus raporu yayınlamıştır⁽¹¹⁸⁾. Bu raporda AAR'un iki ana tanı kriteri tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi donör HLA'sına karşı antikorlar (donör spesifik antikor/DISA)'ın varlığı ve ikincisi histopatolojik olarak C4d boyanmanın tespit edilmesidir. AHR'den farklı olarak tanı için allogreft disfonksiyonuna neden olan diğer nedenlerin dışlanması şart değildir, fakat tanının doğruluğunu artırır⁽¹¹⁸⁾.

Donör HLA Antikorları

Nakilden önceki gebelik, kan transfüzyonu, daha önceki organ nakline bağlı olarak, alıcının immün sisteminde DSA var olabilir⁽¹¹⁹⁾. Yapılan çalışmalarda, nakilden sonraki ilk yılda alıcı DSA'nın kümülatif insidansı %13 ile %61 arasında değişkenlik gösterir^(60,119-127). Son yapılan prospektif bir çalışmada 349 alıcının %14'ünde pretransplant HLA saptanmış. Kadınlarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Pretransplant DSA saptananlarda posttransplant DSA gelişimi oranı daha fazla bulunmuş. Posttrans-

plant persistan HLA'lı alıcılarda non-DSA antikor oranı %37 bulunmuştur. Persistan DSA'lu ve değişken DSA'lu alıcılarda greft sonuçları kötü ve restriktif allogreft sendromu (RAS) sıklığı fazla olmasına rağmen, persistan non-DSA'lı alıcılarda uzun dönem greft sonuçları etkilenmemiştir⁽¹²⁶⁾. Aksine Brugiere ve ark. ise persistan non-DSA ile artmış CLAD riski ve azalmış greft ömrü ile ilişki bulmuştur.¹²⁸ Retrospektif bir çalışmada, pretransplant DSA (özellikle kompleman bağlı DSA) ve MFI > 5000 olanlar ile ilk bir yıldaki kötü sağ kalım arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur⁽¹²⁰⁾. Bazı çalışmalarda, hastaların çoğunda nakil sonrası ilk üç ay içerisinde DSA geliştiği gösterilmiştir^(122,124,125). Son yapılan prospektif bir çalışmada ilk dört aydaki DSA gelişme insidansı %36'dır. 119 alıcının %43'ünde DSA gelişmiştir. Bunların da %14'ünde HLA sınıf-I, %53'ünde HLA sınıf-II, %33'ünde ise her iki HLA sınıfı da saptanmıştır. DSA gelişimi ve akciğer dağıtım skoru (LAS) arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. DSA ile MFI \geq 3000 ve AHR arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptanmış⁽⁶⁰⁾. Başka bir çalışmada posttransplant DSA tespiti; pretransplant DSA varlığı, trombosit transfüzyonları, BOS ve sitomegalovirüs pnömonisinin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur⁽¹²³⁾. Günümüzde, DSA'nın greft fonksiyon kaybından önce oluştuğu ve kötü sonuçların öngöstergesi olduğu bilinmektedir. Sadece yüksek hassasiyete sahip tekniklerle tespit edilebilen bu antikorların klinik olarak anlamlı olup olmadığı, nakli sonrası nasıl izleneceği ve klinik disfonksiyon yokluğunda antikor-uzaklaştırma tedavilerinin ne zaman uygulanacağı hususunda tartışmalar devam etmektedir^(119,121,129).

DSA düzeyleri ve fonksiyonu MFI ile tam olarak değerlendirilemez. Çünkü dolaşımdaki anti-HLA titresini tam olarak temsil etmez. Kuvvetli bağlanan antikorlar, seyreltilmemiş örneklerde IgM veya kompleman C1 bileşeni tarafından inhibe edildiğinde daha düşük sonuçlar çıkabilir. Bu kompleman bağlanmasını tespit etmek için (MIF tahlilinin modifikasyonu olan) yeni bir yöntem umut vaat etmektedir. C1q assay olarak adlandırılan bu yöntem ile DSA'lı transplant alıcılarında olası risk sınıflandırması yapılabilir⁽¹³⁰⁾. Akciğer nakli alıcılarında, HLA sınıf-II C1q-bağlayıcısının varlığı antikor aracılı allogreft hasarı ve yüksek dereceli AHR ile ilişkilendirilmiştir⁽¹³¹⁾.

C4d Boyanma

AAR'nun ikinci ana kriteri olan interstisyel alveoler kapillerde diffüz, lineer C4d boyanmasının varlığı, klasik kompleman aktivasyonunu gösteren bir

bulgudur. C4d boyanmanın spesifitesini araştıran pekçok çalışma vardır. Akciğer dokusunda güvenilir C4d boyanması sağlamak zordur. C4d depolanması yorumlanmasının değişken olması, reperfüzyon hasarı, yüksek dereceli AHR, enfeksiyonlar gibi başka durumlarda da görülmesi spesifitesini sınırlar⁽¹³²⁻¹³⁵⁾. ISHLT patoloji konseyi; dağınık (> %50) C4d boyanmasını "önemli ölçüde pozitif" olarak kabul edilmesini önermekte ve merkezlerin C4d boyanmasını yorumlamada kendi deneyimlerini ve uzmanlıklarını geliştirmelerini önermektedir⁽¹³⁶⁾. C4d-negatif AAR alıcıların, C4d-pozitif vakalardan farklı olup olmadığı veya farkın teknik boyama ve yorumlama sınırlamaları nedeniyle olup olmadığı açık değildir. Robert ve ark., üç yıllık periyotta 92 alıcıya ait C4d boyanması yapılmış ve biyopsinin iki haftası içinde DSA testi sonuçlanmış 110 biyopsi örneğini incelemiştir. Onsekiz örnekte C4d pozitifliği saptanmıştır. Bunlardan 10 tanesinde DSA saptanmamıştır. DSA varlığı ile C4d boyanma arasında ilişki olmadığı görülmüştür⁽¹³⁷⁾. C4d boyanma AAR için spesifik bir bulgu değildir, uygun histolojik değişiklikler, akciğer fonksiyonlarında azalma ve DSA varlığı ile beraber olduğunda AAR'ü destekleyen bir bulgudur.

AAR Mekanizması

AAR'nda, T hücreleri tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilen plazma hücrelerinden antikor üretimi gerçekleşir⁽¹³⁸⁾. Antikor oluşumunda sayısız immün hücre ve hücrel mediatörlerin rol alması, AAR'un önlenmesi ve tedavisini zorlaştırır. AAR kaynaklı greft hasarının ana uyarıcı kompleman kaskadı aktivasyonu ve membran atak kompleksi oluşumudur. IgG1 ve IgG3 antikor alt sınıfları; Fc bağımlı etkileşimler ile kompleman kaskadını aktif hale getirme yeteneğine sahiptir. Bu kaskadın aktivasyonu da hem nötrofillerin, monositlerin ve makrofajların infiltrasyonunu artırır hem de komşu epitel hücrelerinin uyarılması proinflatuvar sitokinlerin sentezinin artmasına neden olur^(139,140). Aynı zamanda integrin-β4 yardımıyla veya onsuz endotel hücrelerine MHC ligasyonu, kompleman bağımsız mekanizmalarla vaskülopatiyeye yol açabilir⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾. İn vitro veriler antiHLA sınıf-I'in hem klasik hem de lektin yollarını aktive ettiğini gösterirken, HLA-sınıf-II antikorlarına cevaptaki uyarıcılar hakkında çok az şey bilinmektedir⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁶⁾. Tam nedeni bilinmese de, böbrek nakli alıcılarında HLA-sınıf I DSA'lar erken AAR ile ilişkili iken, HLA-sınıf-II DSA'lar geç AAR ve greft yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur⁽¹⁴⁷⁻¹⁵²⁾. Akciğer naklinde HLA sınıf-II DQ DSA'lar CLAD ile ilişkilendirilmiştir⁽¹²⁵⁾.

Hiperakut Antikor Aracılı Rejeksiyon

Dolaşımdaki önceden varolan donör spesifik antikorlar hiperakut antikor aracılı rejeksiyon (HAAR)'a neden olur. Allogreftin transplantasyonu ve perfüzyonu takiben dakikalar veya saatler içinde şiddetli immün cevap ortaya çıkar. DSA'lar, donör endotel hücrelerindeki HLA'ya bağlanır. Klasik kompleman kaskadı aktive olur, membran saldırı kompleksi ve endotel hücre hasarına neden olur. Bu gibi durumlarda, DSA'nın periferik dolaşımda tespit edilememesi mümkündür. Çünkü antikorlar allogreft içinde adsorbe edilir. Klinik olarak çoklu organ yetmezliği gelişir ve fulminan seyrederek. Allogreft fonksiyon bozukluğu nedeniyle gaz alışverişi hızla kötüleşir, ciddi hipoksemi, hemorajik akciğer ödemi görülür⁽¹⁵³⁾. Radyolojik olarak transplante edilen akciğerde diffüz konsolidasyon vardır⁽¹⁵⁴⁾.

Katı-faz antikor tespit yöntemlerindeki gelişmeler, transplantasyondan önce HLA antikorlarının özgüllüğünü ve tanımlanmasını büyük ölçüde iyileştirmiştir. Nakil öncesinde alıcıda; HLA antijenlere karşı antikor yüzdesi yüksek ise hiperakut rejeksiyon gelişme riski yüksektir. Sensitize hastaların nakil öncesi ve nakil sonrası tedavi edilmesi zordur. Nakil listesinde bekleme süreleri gözönüne alındığında desensitizasyon zamanı da belirsizdir. Bu nedenle çapraz eşleşme yapılması bu hastalar için daha uygun bir seçenektir. Potansiyel donörün HLA tipini kullanarak, çapraz eşleşme sonuçları allosensitize hastalarda nakilden önce doğru bir şekilde tahmin edilebilir. Bu sanal çapraz eşleşme, allosensitize hastalar için donör seçimini iyileştirir ve HLA ile uyumsuz nakil riskini en aza indirir. Bu gelişmeler sayesinde hiperakut AAR günümüzde nadir görülür⁽¹⁵⁵⁾. Kliniğimizde henüz sensitize hastaya nakil uygulanmamış olmakla birlikte akciğer nakli bekleme listesinde çapraz eşleşme planlanarak bekleyen sensitize hastalarımız vardır.

HAAR'nun histopatolojisinde diffüz mikrovasküler trombus, alveoler septanın nötrofilik infiltrasyonu, kapillerit, fibrinoid nekroz ve hemorajik enfarktüs ile şiddetli akut akciğer hasarı dikkat çekicidir⁽¹⁵⁶⁾. Elektron mikroskobu ve immünohistokimya boyamada endotel hücre hasarı, IgG ve C4d boyama belirgindir⁽¹⁵⁷⁾.

Hiperakut rejeksiyonun sonuçları kötüdür ve genellikle hasta kaybedilir. Literatürde başarılı tedavi edilen hasta sayısı sınırlıdır. Tek akciğer nakilli bir hastada plazmaferez, antitimosit globulin ve siklofosfamid içeren rejim ile düzelme olmuştur⁽¹⁵⁾. Bilateral akciğer nakilli bir hasta plazmaferez, rituksimab,

bortezomib ve intravenöz immünglobulin (İVİG) uygulamasına cevap vermezken ecilizumab ile düzelme olmuştur⁽¹⁵⁹⁾.

AAR Tanımlaması

AAR'un tanısında ve derecelendirilmesindeki ana zorluklar; spesifik tanı özelliklerinin varyasyonları, DSA ile greft hasarı ve fonksiyon bozukluğunun varlığı arasındaki değişken ilişkidir. Sonuçta, güvenli bir AAR tanısı için, mevcut immünolojik ve patolojik tanı yöntemleri ile klinik tabloyu değerlendiren multidisipliner bir yaklaşım gerekir.

ISHLT 2016 yılında akciğer AAR tanımını içeren bir konsensus raporu yayınlamıştır. Bu rapora göre; alıcıda semptomlu veya semptomsuz akciğer greft disfonksiyonu varsa "klinik AAR", greft fonksiyonu normal ise "subklinik AAR" olarak tanımlanmıştır. Her iki grubu kesin, muhtemel ve mümkün AAR şeklinde üç alt sınıfa ayrılmıştır. Bunların tanımı şu şekildedir:

1. Kesin AAR'da, pozitif C4d boyaması, pozitif histoloji ve DSA'nın varlığı birliktedir. Kesin klinik AAR için, AHR ve AAR'nin bir arada olabileceğine dikkat çekerek diğer allogreft fonksiyon bozukluğu nedenleri dışlanmalıdır.
2. Muhtemel AAR'da, yukarıdaki üç kriterden biri yoktur veya diğer olası nedenler dışlanmamıştır.
3. Mümkün AAR'da bu üç kriterden ikisi yoktur veya eksiktir (Tablo 3)⁽¹¹⁸⁾.

Literatürde AAR'un ortak tanımı olmadan yapılan vaka bazlı çalışmalar vardır. Bu çalışmaların verileri yetersizdir. Bu tanımlama ile sonraki çalışmalarda AAR'un insidansının daha açık tanımlanması ve zorlu tedavi yaklaşımlarının daha iyi geliştirilmesi mümkün olabilir. Bu raporda DSA'nın monitörizasyonuna yönelik takip önerisi belirtilmemiştir. Hulbert ve ark., nakil sonrası 1., 3., 6., 9., 12. ayda ve sonraki dönemde her 6-12 ay aralıklarla takip yaptıklarını belirtmiştir⁽¹⁶⁰⁾. Kliniğimizde DSA antikor takibi

yapılamamaktadır. Ancak AAR şüphesi olduğunda tetkik istenmektedir. ISHLT raporu; kalp ve böbrek nakil alıcılarında yararlı olduğu gösterilen C1q assay testinin, akciğer nakli alıcılarında DSA varlığı araştırılmasında kullanılmasını önermektedir⁽¹¹⁸⁾.

AAR Kliniği ve Radyolojisi

AAR'lu hastalarda klinik asemptomatik ve sadece akciğer fonksiyon testlerinde nonspesifik düşme olduğu gibi öksürük, ateş, nefes darlığı gibi nonspesifik semptomlar görülebilir. Letarji hali, mekanik ventilatör ihtiyacı gerektiren solunum yetersizliği gibi gürtülülü bir tablo da gelişebilir⁽¹⁶¹⁻¹⁶²⁾.

Radyolojik bulgular nonspesifiktir. 2013'te retrospektif bir çalışmada 21 AAR tanısı alan hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral diffüz yaygın infiltrasyon, buzlu cam alanları görülmüştür⁽¹⁶³⁾.

AAR Histopatolojisi

Histopatolojik olarak kapillerde hasar, nötrofil migrasyonu, nötrofilik kapillerit ve arterit görülür⁽¹¹⁸⁾. Yüztaltmışbir AAR'lu alıcının patolojisinin değerlendirildiği Banff çalışmasında, DSA ile anlamlı ilişkili bulunan akciğer hasarı paternleri; akut akciğer hasarı (yaygın alveoler hasar içeren veya içermeyen), kapillerit, nötrofilik inflamasyon ve endotelitdir⁽¹³²⁾.

AAR ve DSA Tespiti

Yakın zamana kadar, AAR'un, hiperakut veya akut rejeksiyon olarak, nakilden hemen sonra meydana geldiğine inanılıyordu. Bununla birlikte, DSA tespit yöntemlerinin duyarlılığının artması ve farkındalığın artması ile AAR, nakil sonrası ilk yılın ötesinde giderek daha fazla tanınmaktadır⁽¹⁶⁴⁾. Ek olarak, DSA ve non-HLA antikorlar, CLAD'ın gelişmesiyle bağlantılı olmuştur ve CLAD'ın farklı bir fenotipi olarak kronik AAR olguları artmaktadır^(59,165). Yine AAR gelişen iki alıcıda non-HLA varlığı saptanmış. HLA-DSA'ya sahip olmayan bu hastaların TBB histopatolojisinde nötrofilik kapillerit, diffüz alveoler hasar ve C4d depolanması saptanmış. Birine İVİG, rituksimab ve bortezomib verilirken, diğerine plazmaferez, İVİG ve rituksimab uygulanmış. Her iki hasta tedaviye cevap vermiştir⁽¹⁶⁶⁾. Bu olgu deneyimi, AAR'da sadece DSA değil non-HLA antikorların tespitinin önemli olduğunu göstermektedir.

AAR Tedavisi

AAR'un tanımlarına göre tedavi rejimi seçimine yönelik yeterli veri yoktur. Şimdiye kadar literatürdeki AAR'lu vakaların sonuçları dikkatle değerlendirilmelidir. Hastaların klinik seyrine göre plazmaferez,

Tablo 3. Klinik ve subklinik AAR alt grup tanımlaması⁽¹¹⁸⁾.

	AAR histolojisi	C4d boyanma	DSA
Kesin	+	+	+
Muhtemel	-	+	+
	+	-	+
Mümkün	+	+	-
	-	+	-
	-	-	+

İVİG, antitimosit globulin, rituximab, bortezomib, eculizumab veya farklı kombinasyonları verilmiştir. AAR tedavisi hem zor hem de pahalıdır. AAR sonrası mortalite %50-70 bulunmuştur^(59,167).

Kortikosteroidler immün cevabın ilk basamağını engeller, transkripsiyon faktörlerini inhibe eder ve immün hücrelerin olgunlaşmasını ve farklılaşmasını değiştirir⁽¹⁶⁸⁾. Astor ve ark., 40 pulmoner kapilleritli alıcının steroide cevabını %50'nin altında bulmuştur⁽¹⁶⁹⁾. Bununla birlikte, yüksek doz kortikosteroidler, akciğer hasarının iyileşmesini hızlandırmak için çoklu ilaç rejiminin bir parçası olarak yararlı olabilir. Plazmaferez işlemi, kanın vücut dışına alınarak dört bileşeninden biri olan plazmanın kandan ayrıştırılıp geri kalan kısmının replasman sıvısı ile tekrar dolaşım verilmesidir. Böylece zararlı antikolar ve hücrel komponentler kandan uzaklaştırılır. Replasman sıvısı olarak albumin veya taze donmuş plazma (TDP) kullanılır. Albumin pahalı bir tedavidir ve pıhtılaşma faktörleri yerine koyulamaz.

Plazmaferez ile dolaşımdaki DSA'nın tüketilmesi sağlanır. Ancak üretimi engellenemediği gibi rebound antikor üretimine neden olur. Plazmaferezin uygulanma sayısı ile ilgili bir öneri yoktur. Yapılan çalışmalarda en az beş kez olmak üzere klinik cevaba göre 20'ye kadar uygulandığı görülmüştür^(163,170,171).

İVİG, AAR tedavisinin temel taşıdır. Etki mekanizması tam açıklanamamakla birlikte DSA'nun nötralizasyonu, kompleman ve sitokin gen aktivasyonunun inhibisyonu, B hücre downregülasyonu ve HLA sınıf-II antijen ekspresyonunu azaltabilir⁽¹⁷²⁾. Literatürde belirtilen İVİG dozları değişkendir. İVİG genellikle plazmaferez ile kombine uygulanır. İVİG her bir plazmaferez işlemi sonrası 100 mg/kg ve tedavi bitiminde daha büyük dozda uygulanırken, (163) plazmaferezsiz kullanıldığında ise 500-2000 mg/kg,^(167,171,172) uygulanmıştır. Her İVİG dozundan 30-60 dakika önce asetaminofen, difenhidramin 50 mg, metilprednizolon 50 mg (intravenöz) ile premedikasyon uygulanmalıdır.

Son yıllarda anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab daha sık kullanılmaya başlanmıştır^(163,171). CD20+ pre-B ve matür B-lenfositler CD20'ye bağlanıp hücrelerin lizisine yol açar⁽¹⁷³⁾. Literatürde genellikle İVİG ile rituximab birlikte kullanılmış ve rituximab tek doz olarak 375 mg/m² uygulanmıştır. Tedavi öncesinde İVİG'te uygulandığı gibi premedikasyon yapılmaktadır⁽¹²¹⁾.

Bortezomib plazma hücreleri üzerine proapoptotik etkileri olan bir proteazom inhibitörüdür. Böylece

antikor üretimini azaltır. AAR'lu birkaç vakada olumlu sonuçları vardır⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁷⁾. Retrospektif kohort bir çalışmada; kombine tedavide 1.3 mg/m² farklı dozlarda bortezomib uygulanan üç hastadan sadece birinde olumlu cevap alınmıştır⁽¹⁶³⁾.

Carfilzomib apoptotik etkili proteazom inhibitörüdür. Carfilzomib, plazmaferez ve İVİG ile tedavi edilen 14 hastanın 10'u tedaviye cevap vermiş. Carfilzomib 20 mg/m² dozunda 1., 2., 8., 9., 15., 16. günlerde uygulanmış. Yüzyirmi günde hiç ölüm olmazken, yedi hasta tedavi sürerken kaybedilmiştir⁽¹⁷⁸⁾.

Eculizumab antikompleman C5 antikorudur. Membran atak kompleks oluşumunu önleyerek endotel hasar oluşumunu önler⁽¹⁷⁹⁾. Literatürde eculizumab ile başarılı tedavi olan iki hiperakut AAR'lu hasta vardır. Sensitize olduğu bilinen, hiperakut AAR gelişmiş bir hasta; plazmaferez, İVİG, bortezomib, eculizumab, rituksimab içeren ardışık kombine tedavi ve optimal dozlar ile başarılı tedavi edilmiştir⁽¹⁵⁹⁾. Müller ve ark. postoperatif yedinci günde hiperakut AAR'lu hastaya intravenöz 250 mg metilprednizolon sonrası 600 mg tek doz eculizumab uygulamış. Ardından üç haftalık yüksek doz İVİG (2 g/kg) sonrası tek doz rituksimab (375 mg/m²) verilen hasta başarılı tedavi olmuştur⁽¹⁸⁰⁾. Son çalışmalarda tocilizumab, belimumab, daratumab, pleriksaför ve C1 esteraz inhibitörü gibi yeni ilaçların AAR tedavisinde kullanılmaya başlandığını görmekteyiz⁽¹⁸¹⁾. AAR'da kombine tedaviler ile immünsüpresyon en üst seviyede tutulmaya çalışılır. Bu tedavilerden hangilerinin etkili olduğunu tespit edecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

AAR Prognozu

AHR'un tersine AAR'un prognozu kötüdür. Yoğun immünsüpresyona rağmen birçok hasta refrakter greft yetmezliğinden dolayı ölümler, orta takip dönemi iyi yapılabildiği sağ kalanlar azınlıktadır. Postoperatif ilk ayında pulmoner kapillerit gelişen hastalarda bir, üç ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %82, %70 ve %38 iken, ilk aydan sonra kapillerit gelişenlerdeki sağkalım oranları sırasıyla %85, %83 ve %43'tür⁽¹⁶⁹⁾. Daha yeni bir AAR'lu hasta serisinde, 21 hastanın 6'sı (%29) refrakter AAR nedeniyle kaybedilmiş ve kalan 14 hastanın 13'ünde (%93) çalışma döneminde CLAD gelişmiştir⁽¹⁶³⁾. AAR tanısından bir yıl sonraki ölüm %47 ve hastaların çoğu refrakter AAR veya CLAD nedeniyle kaybedilmiştir⁽¹⁶³⁾. Diğer 2 vaka serisinde mortalite oranı %50 ve %70 idi^(59,167). Dolaşımdan DSA'nın temizlenememesi de kötü bir prognoza işaret eder. DSA'nın varlığında devam eden kronik akciğer hasarı ise hızlandırılmış refrakter greft dis-

fonksiyonu ile sonuçlanır⁽¹²¹⁾. AAR, greft yetmezliğinin geri dönüşlü bir nedeni olsa da, tanı sonrası CLAD gelişimi insidansı ve mortalite oranı yüksektir.

Sonuç olarak; AAR'un tanısında DSA'un tespiti ve izlemi ve histopatoloji önemli yer tutar. Göğüs hastalıkları, immünoloji ve patoloji uzmanlarının deneyimi ve multidisipliner yaklaşımı çok değerlidir. AAR'un hem tanısı hem tedavisi pahalı ve deneyim isteyen bir süreçtir. Mevcut veriler ile AAR'un tanısı ve tedavisi için bir algoritma tanımlamak mümkün gözükmemektedir. AAR'a bağlı greft yetersizliği geliştiğinde; steroid, plazmaferez, İVİG, rituksimab, bortezomib ve eculizumab gibi ilaçlar hastalara farklı kombinasyonlarda istenilen cevap alınana kadar uygulanabilir. AAR klinik fenotip, fenotiplerine yönelik tedavi stratejileri ve tedaviye cevap tanımlamaları standardize edilmiş, daha fazla sayıda vaka içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Yusen RD, Edwards LB, Dıphchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1170-84.
2. 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: 1264-77.
3. Orens JB, Garrity Jr ER. General overview of lung transplantation and review of organ allocation. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:13-9.
4. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:440-4.
5. Benzmira, Mark, Greg L. Calligaro, ve Allan R. Glanville. "Acute Rejection". *J Thorac Dis* 2017;9 (12): 5440-7.
6. Hopkins PM, Aboyoum CL, Chhaged PN, et al. Prospective analysis of 1235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:1062-67.
7. Koutsokera, Angela, Liran Levy, Prodipto Pal, Ani Orchanian-Cheff, ve Tereza Martinu. "Acute Cellular Rejection: Is It Still Relevant?" *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2018;02 (39): 181-98.
8. Calabrese F, Lunardi F, Nannini N, et al. Higher risk of acute cellular rejection in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Ann Transplant* 2015;20:769-76.
9. Goldfarb SB, Levvey BJ, Cherikh WS, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1070-79.
10. Mangi AA, Mason DP, Nowicki ER, et al. Predictors of acute rejection after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1754-62.
11. Bando K, Paradis IL, Komatsu K, et al. Analysis of time-dependent risks for infection, rejection, and death after pulmonary transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(01):49-57, discussion 57-59.
12. Zych B, García Sáez D, Sabashnikov A, et al. Lung transplantation from donors outside standard acceptability criteria-are they really marginal? *Transpl Int* 2014;27(11):1183-1191.
13. Snell GI, Levvey BJ, Paraskeva M, et al. The influence of clinical donor factors on acute rejection among lung and kidney recipients from the same multi-organ donor. *Ann Transplant* 2013; 18:358-67.
14. Schulman LL, Weinberg AD, McGregor C, Galantowicz ME, Suciu-Foca NM, Itescu S. Mismatches at the HLA-DR and HLA-B loci are risk factors for acute rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1833-7.
15. Peltz M, Edwards LB, Jessen ME, Torres F, Meyer DM. HLA mismatches influence lung transplant recipient survival, bronchiolitis obliterans and rejection: implications for donor lung allocation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 426-34.
16. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtyfirst adult lung and heart-lung transplant report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33(10):1009-24.
17. Tikkanen JM, Cypel M, Machuca TN, et al. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(04):547-56.
18. Wallinder A, Riise GC, Ricksten SE, Silverborn M, Dellgren G. Transplantation after ex vivo lung perfusion: A midterm followup. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1303-10.
19. Chambers DC, Yusen RD, Cherikh WS, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtyfourth Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36(10):1047-59.
20. Whited LK, Latran MJ, Hashmi ZA, et al. Evaluation of alemtuzumab versus basiliximab induction: a retrospective cohort study in lung transplant recipients. *Transplantation* 2015;99(10):2190-95.
21. Jaksch P, Ankersmit J, Scheed A, et al. Alemtuzumab in lung transplantation: an open-label, randomized, prospective single center study. *Am J Transplant* 2014;14(08):1839-45.
22. McCurry KR, Iacono A, Zeevi A, et al. Early outcomes in human lung transplantation with Thymoglobulin or Campath-1H for recipient pretreatment followed by posttransplant tacrolimus near-monotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130(02):528-37.
23. Shyu S, Dew MA, Pilewski JM, et al. Five-year outcomes with alemtuzumab induction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(07):743-54.
24. Penninga L, Penninga EI, Möller CH, Iversen M, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporin as primary

- immunosuppression for lung transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(05):CD008817.
25. Speich R, Schneider S, Hofer M, et al. Mycophenolate mofetil reduces alveolar inflammation, acute rejection and graft loss due to bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23(05):445-449.
 26. 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(12):1772-1776.
 27. Snell GI, Valentine VG, Vitulo P, et al; RAD B159 Study Group. Everolimus versus azathioprine in maintenance lung transplant recipients: an international, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant* 2006;6(01):169-77.
 28. Glanville AR, Aboyoun CL, Morton JM, Plit M, Malouf MA. Cyclosporine C2 target levels and acute cellular rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25: 928-34.
 29. Chiang CY, Schneider HG, Lewey B, Mitchell L, Snell GI. Tacrolimus level variability is a novel measure associated with increased acute rejection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 170.
 30. Burckart GJ, Hutchinson IV, Zeevi A. Pharmacogenomics and lung transplantation: Clinical implications. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 301-10.
 31. Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, et al. Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol* 2013;19 (48):9156-73.
 32. Zheng HX, Zeevi A, McCurry K, et al. The impact of pharmacogenomic factors on acute persistent rejection in adult lung transplant patients. *Transpl Immunol* 2005; 14: 37-42.
 33. Ruiz J, Herrero MJ, Bosó V, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms (SNPs) on immunosuppressive therapy in lung transplantation. *Int J Mol Sci* 2015;16(09):20168-82.
 34. Roberts DH, Wain JC, Chang Y, Ginns LC. Donor-recipient gender mismatch in lung transplantation: impact on obliterative bronchiolitis and survival. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(11):1252-59.
 35. Johansson I, Mårtensson G, Nyström U, Nasic S, Andersson R. Lower incidence of CMV infection and acute rejections with valganciclovir prophylaxis in lung transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2013;13:582.
 36. Roux A, Mourin G, Fastenackels S, et al. CMV driven CD8(+) T-cell activation is associated with acute rejection in lung transplantation. *Clin Immunol* 2013;148(01):16-26.
 37. Manuel O, Kumar D, Moussa G, et al. Lack of association between beta-herpesvirus infection and bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. *Transplantation* 2009;87(05):719-25.
 38. Paraskeva M, Bailey M, Levvey BJ, et al. Cytomegalovirus replication within the lung allograft is associated with bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2011; 11: 2190-6.
 39. Socal PM, Aubert JD, Bridevaux PO, et al. Upper and lower respiratory tract viral infections and acute graft rejection in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 163-70.
 40. Sayah DM, Koff JL, Leard LE, Hays SR, Golden JA, Singer JP. Rhinovirus and other respiratory viruses exert different effects on lung allograft function that are not mediated through acute rejection. *Clin Transplant* 2013;27(01):E64-E71.
 41. Kumar D, Husain S, Chen MH, et al. A prospective molecular surveillance study evaluating the clinical impact of community-acquired respiratory viruses in lung transplant recipients. *Transplantation* 2010;89(08):1028-1033.
 42. Shields RK, Clancy CJ, Mincos LR, et al. Staphylococcus aureus infections in the early period after lung transplantation: epidemiology, risk factors, and outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(11):1199-1206.
 43. Yamamoto S, Nava RG, Zhu J, et al. Cutting edge: pseudomonas aeruginosa abolishes established lung transplant tolerance by stimulating B7 expression on neutrophils. *J Immunol* 2012;189(09):4221-25.
 44. Glanville AR, Gencay M, Tamm M, et al. Chlamydia pneumoniae infection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 131-136.
 45. Jamal AJ, Resende MR, Prochnow T, et al. Simkania negevensis and acute cellular rejection in lung transplant recipients. *Clin Transplant* 2015;29(08):705-711.
 46. Solé A, Morant P, Salavert M, Pemán J, Morales P. Valencia Lung Transplant Group. Aspergillus infections in lung transplant recipients: Risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(05):359-365.
 47. Becker J, Poroyko V, Borade S. The lung microbiome after lung transplantation. *Expert Rev Respir Med* 2014; 8: 221-31.
 48. Benmerad M, Slama R, Botturi K, et al; SysCLAD consortium. Chronic effects of air pollution on lung function after lung transplantation in the Systems prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction (SysCLAD) study. *Eur Respir J* 2017; 49: 49.
 49. Ruttens D, Verleden SE, Bijmens EM, et al. An association of particulate air pollution and traffic exposure with mortality after lung transplantation in Europe. *Eur Respir J* 2017; 49: 49.
 50. Verleden SE, Scheers H, Nawrot TS, et al. Lymphocytic bronchiolitis after lung transplantation is associated with daily changes in air pollution. *Am J Transplant* 2012; 12: 1831-8.
 51. Hathorn KE, Chan WW, Lo WK. Role of gastroesophageal reflux disease in lung transplantation. *World J Transplant* 2017;7(02):103-116.
 52. Hartwig MG, Appel JZ, Li B, et al. Chronic aspiration of gastric fluid accelerates pulmonary allograft dysfunction in a rat model of lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(01):209-217.
 53. Meltzer AJ, Weiss MJ, Veillette GR, et al. Repetitive gastric aspiration leads to augmented indirect allorecognition after lung transplantation in miniature swine. *Transplantation* 2008;86(12):1824-1829.
 54. Fisichella PM, Davis CS, Lundberg PW, et al. The protective role of laparoscopic antireflux surgery against aspiration of pepsin after lung transplantation. *Surgery* 2011; 150: 598-606.
 55. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1298-303.

56. Shah N, Force SD, Mitchell PO, et al. Gastroesophageal reflux disease is associated with an increased rate of acute rejection in lung transplant allografts. *Transplant Proc* 2010; 42: 2702-6.
57. Raviv Y, D'Ovidio F, Pierre A, et al. Prevalence of gastroparesis before and after lung transplantation and its association with lung allograft outcomes. *Clin Transplant* 2012; 26: 133-42.
58. Girnita AL, McCurry KR, Iacono AT, et al. HLA-specific antibodies are associated with high-grade and persistent-recurrent lung allograft acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1135-41.
59. Lobo LJ, Aris RM, Schmitz J, Neuringer IP. Donor-specific antibodies are associated with antibody-mediated rejection, acute cellular rejection, bronchiolitis obliterans syndrome, and cystic fibrosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(01):70-77.
60. Hachem RR, Kamoun M, Budev MM, et al. Human leukocyte antigens antibodies after lung transplantation: Primary results of the HALT study. *Am J Transplant*. 2018 Sep;18(9):2285-94.
61. Hsiao HM, Scozzi D, Gauthier JM, Kreisel D. Mechanisms of graft rejection after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2017;22(01):29-35.
62. Moreau A, Varey E, Anegon I, Cuturi MC. Effector mechanisms of rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: 3:a015461.
63. Li XC, Jevnikar AM. *Transplant immunology*. USA: Wiley; 2016.
64. Handunnetthi L, Ramagopalan SV, Ebers GC, Knight JC. Regulation of major histocompatibility complex class II gene expression genetic variation and disease. *Genes Immun* 2010; 11: 99-112.
65. Spierings E. Minor histocompatibility antigens: past, present, and future. *Tissue Antigens* 2014;84(04):374-460.
66. Snell GI, Holmes M, Levvey BJ, et al. Lessons and insights from ABO-incompatible lung transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(05):1350-1353.
67. Tsang JY, Chai JG, Lechler R. Antigen presentation by mouse CD4+ T cells involving acquired MHC class II: peptide complexes: another mechanism to limit clonal expansion? *Blood* 2003;101(07):2704-2710.
68. Herrera OB, Golshayan D, Tibbott R, et al. A novel pathway of alloantigen presentation by dendritic cells. *J Immunol* 2004;173(08):4828-4837.
69. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI. Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant* 2008;13(04):438-444.
70. Ivanova EA, Orekhov AN. T helper lymphocyte subsets and plasticity in autoimmunity and cancer: an overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:327470.
71. Liu Z, Fan H, Jiang S. CD4(+) T-cell subsets in transplantation. *Immunol Rev*. 2013;252:183-191.
72. Yi T, Zhao D, Lin CL, et al. Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008;112:2101-2110.
73. King C, Tangye SG, Mackay CR. T follicular helper (TFH) cells in normal and dysregulated immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:741-766.
74. Lu Y, Hong S, Li H, et al. Th9 cells promote antitumor immune responses in vivo. *J Clin Invest*. 2012;122:4160-71.
75. Zhang N, Pan HF, Ye DQ. Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention. *Mol Cell Biochem*. 2011;353:41-46.
76. Zhou W, Zhou X, Gaowa S, et al. The critical role of induced CD4+ FoxP3+ regulatory cells in suppression of Interleukin-17 production and attenuation of mouse orthotopic lung allograft rejection. *Transplantation*. 2015;99:1356-64.
77. Chen QR, Wang LF, Xia SS, et al. Role of interleukin-17A in early graft rejection after orthotopic lung transplantation in mice. *J Thorac Dis*. 2016;8:1069-79.
78. Martins S, de Perrot M, Imai Y, et al. Transbronchial administration of adenoviral-mediated interleukin-10 gene to the donor improves function in a pig lung transplant model. *Gene Ther*. 2004;11:1786-96.
79. Gordon IO, Borade S, Vigneswaran WT, Garrity ER, Husain AN. SaLUTaRy: survey of lung transplant rejection. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(09):972-979.
80. 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(06):372-380.
81. Speck NE, Schuurmans MM, Murer C, et al. Diagnostic value of plasma and bronchoalveolar lavage samples in acute lung allograft rejection: Differential cytology. *Respir Res* 2016; 17: 74.
82. Kundu S, Herman SJ, Larhs A, et al. Correlation of chest radiographic findings with biopsy-proven acute lung rejection. *J Thorac Imaging* 1999;14(03):178-184.
83. Martinu T, Chen DF, Palmer SM. Acute rejection and humoral sensitization in lung transplant recipients. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:54-65.
84. Park CH, Paik HC, Haam SJ, et al. HRCT Features of Acute Rejection in Patients With Bilateral Lung Transplantation: The Usefulness of Lesion Distribution. *Transplant Proc* 2014;46:1511-1516.
85. Bjørtuft O, Johansen B, Boe J, Foerster A, Holter E, Geiran O. Daily home spirometry facilitates early detection of rejection in single lung transplant recipients with emphysema. *Eur Respir J* 1993;6(05):705-708.
86. Otulana BA, Higenbottam T, Ferrari L, Scott J, Igboaka G, Wallwork J. The use of home spirometry in detecting acute lung rejection and infection following heart-lung transplantation. *Chest* 1990;97(02):353-357.
87. Van Muylem A, Mélot C, Antoine M, Knoop C, Estenne M. Role of pulmonary function in the detection of allograft dysfunction after heart-lung transplantation. *Thorax* 1997; 52: 643-7.
88. Guiling RA, Paradis IL, Dauber JH, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2037-2043.
89. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1-15.

90. Yousem SA. Lymphocytic bronchitis/bronchiolitis in lung allograft recipients Roden AC, Kern RM, Aubry MC, et al. Transbronchial cryobiopsies in the evaluation of lung allografts: do the benefits outweigh the risks? *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(04):303-311.
91. 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.
92. Greenland JR, Jewell NP, Gottschall M, et al. Bronchoalveolar lavage cell immunophenotyping facilitates diagnosis of lung allograft rejection. *Am J Transplant* 2014; 14: 831-40.
93. Speck NE, Schuurmans MM, Benden C, Robinson CA, Huber LC. Plasma and bronchoalveolar lavage samples in acute lung allograft rejection: the potential role of cytokines as diagnostic markers. *Respir Res.* 2017;18(1):151.
94. White SR, Floreth T, Liao C, Borhade SM. Association of soluble HLA-G with acute rejection episodes and early development of bronchiolitis obliterans in lung transplantation. *PLoS One* 2014;9(07):e103643.
95. Sandmeier P, Speich R, Grebski E, et al. Iron accumulation in lung allografts is associated with acute rejection but not with adverse outcome. *Chest* 2005;128(03):1379-1384.
96. Hodge G, Hodge S, Chambers DC, Reynolds PN, Holmes M. Increased expression of graft intraepithelial T-cell pro-inflammatory cytokines compared with native lung during episodes of acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 2012;31(05):538-544.
97. Fisher AJ, Gabbay E, Small T, Doig S, Dark JH, Corris PA. Cross-sectional study of exhaled nitric oxide levels following lung transplantation. *Thorax* 1998;53(06):454-458.
98. Silkoff PE, Caramori M, Tremblay L, et al. Exhaled nitric oxide in human lung transplantation. A noninvasive marker of acute rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1822-8.
99. Studer SM, Orens JB, Rosas I, et al. Patterns and significance of exhaled-breath biomarkers in lung transplant recipients with acute allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1158-66.
100. De Vlaminck I, Martin L, Kertesz M, et al. Noninvasive monitoring of infection and rejection after lung transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112: 13336-41.
101. Gielis EM, Ledeganck KJ, De Winter BY, et al. Cell-Free DNA: an upcoming biomarker in transplantation. *Am J Transplant* 2015; 15: 2541-51.
102. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 2005;5:2022-2030.
103. Levy L, Huszti E, Tikkanen J, et al. The impact of first untreated subclinical minimal acute rejection on risk for chronic lung allograft dysfunction or death after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Aug 9.
104. Fuehner T, Simon A, Dierich M, et al. Indicators for steroid response in biopsy proven acute graft rejection after lung transplantation. *Respir Med* 2009;103(08):1114-1121.
105. Baughman RP, Meyer KC, Nathanson I, et al. Monitoring of nonsteroidal immunosuppressive drugs in patients with lung disease and lung transplant recipients: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;142(05):e1S-e111.
106. Aboyoum CL, Tamm M, Chhajed PN, et al. Diagnostic value of follow-up transbronchial lung biopsy after lung rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:460-463.
107. 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;127:1126-32.
108. Vitulo P, Oggionni T, Cascina A, et al. Efficacy of tacrolimus rescue therapy in refractory acute rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:435-9.
109. Gottlieb J, Neurohr C, Müller-Quernheim J, et al. A randomized trial of everolimus-based quadruple therapy vs standard triple therapy early after lung transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Jun;19(6):1759-1769.
110. Reams BD, Musselwhite LW, Zaas DW, et al. Alemtuzumab in the treatment of refractory acute rejection and bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2802-8.
111. Benden C, Speich R, Hofbauer GF, et al. Extracorporeal photopheresis after lung transplantation: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2008;86:1625-7.
112. Castleberry AW, Worni M, Kuchibhatla M, et al. A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection. *Ann Thorac Surg* 2013;96(03):1008-1017, discussion 1017-1018.
113. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome and restrictive allograft syndrome: Do risk factors differ? *Transplantation* 2013; 95: 1167-72.
114. Girgis RE, TuI, Berry GJ, et al. Risk factors for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996;15(12):1200-1208.
115. Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wallwork J. Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(02):271-281.
116. Borhade SM, Chen H, Molinero L, et al. Decreased percentage of CD4+FoxP3+ cells in bronchoalveolar lavage from lung transplant recipients correlates with development of bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation* 2010; 90: 540-6.
117. Shino MY, Weigt SS, Li N, et al. The prognostic importance of bronchoalveolar lavage fluid CXCL9 during minimal acute rejection on the risk of chronic lung allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2017;21:21.
118. Levine DJ, Glanville AR, Aboyoum C, et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:397-406.13.
119. Morrell MR, Pilewski JM, Gries CJ, et al. De novo donor-specific HLA antibodies are associated with early and high-grade bronchiolitis obliterans syndrome and death after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33:1288-94.
120. Smith JD, Ibrahim MW, Newell H, et al. Pre-transplant donor HLA-specific antibodies: characteristics causing detrimental effects on survival after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 1074-82.

121. Hachem RR, Yusen RD, Meyers BF, et al. Anti-human leukocyte antigen antibodies and preemptive antibody-directed therapy after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29:973-980.
122. Snyder LD, Wang Z, Chen DF, et al. Implications for human leukocyte antigen antibodies after lung transplantation. A 10-year experience in 441 patients. *Chest* 2013; 144: 226-33.
123. Safavi S, Robinson DR, Soresi S, Carby M, Smith JD. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33:1273-1281.
124. Le Pavec J, Suberbielle C, Lamrani L, et al. De-novo donor-specific anti-HLA antibodies 30 days after lung transplantation are associated with a worse outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2016; 35:1067-77.
125. Tikkanen JM, Singer LG, Kim SJ, et al. De novo DQ-donor-specific antibodies are associated with chronic lung allograft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194:596-606.
126. Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Emonds MP, et al. Donor-specific and -nonspecific HLA antibodies and outcome post lung transplantation. *Eur Respir J.* 2017; 50:1701248.
127. Islam AK, Sinha N, DeVos JM, et al. Early clearance vs persistence of de novo donor-specific antibodies following lung transplantation. *Clin Transplant.* 2017; 31:e13028.
128. Brugière O, Suberbielle C, Thabut G, et al. Lung transplantation in patients with pretransplantation donor-specific antibodies detected by Luminex assay. *Transplantation* 2013; 95: 761-5.
129. Safavi S, Robinson DR, Soresi S, et al. De novo donor HLA-specific antibodies predict development of bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1273-81.
130. Tyan DB. New approaches for detecting complement-fixing antibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:409-15.
131. Yousem SA, Zeevi A. The histopathology of lung allograft dysfunction associated with the development of donor-specific HLA alloantibodies. *Am J Surg Pathol* 2012;36:987-92.3.
132. Wallace WD, Li N, Andersen CB, et al. Banff study of pathologic changes in lung allograft biopsy specimens with donor-specific antibodies. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35:40-48.
133. Westall GP, Snell GI, McLean C, et al. C3d and C4d deposition early after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:722-728.
134. Ionescu DN, Girmata AL, Zeevi A, et al. C4d deposition in lung allografts is associated with circulating anti-HLA alloantibody. *Transpl Immunol* 2005;15:63-68.
135. Roden AC, Maleszewski JJ, Yi ES, et al. Reproducibility of Complement 4d deposition by immunofluorescence and immunohistochemistry in lung allograft biopsies. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33:1223-1232.
136. Berry G, Burke M, Andersen C, et al. Pathology of pulmonary antibody-mediated rejection: 2012 update from the Pathology Council of the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 14-21.
137. Roberts JA, Barrios R, Cagle PT, et al. The presence of anti-HLA donorspecific antibodies in lung allograft recipients does not correlate with C4d immunofluorescence in transbronchial biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2014 Aug; 138(8):1053-8.
138. Kwun J, Bulut P, Kim E, et al. The role of B cells in solid organ transplantation. *Semin Immunol* 2012; 24:96-108.
139. Zeevi A, Lunz JG 3rd, Shapiro R, et al. Emerging role of donor-specific antihuman leukocyte antigen antibody determination for clinical management after solid organ transplantation. *Hum Immunol* 2009; 70:645-650.
140. Thomas KA, Valenzuela NM, Reed EF. The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs, and endothelium in transplant rejection. *Trends Mol Med* 2015; 21:319-329.
141. Murata K, Baldwin WM III. Mechanisms of complement activation, C4d deposition, and their contribution to the pathogenesis of antibody-mediated rejection. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;23:139-50.
142. Kuo HH, Morrell CN, Baldwin WM III. Alloantibody induced platelet responses in transplants: potent mediators in small packages. *Hum Immunol* 2012;73:1233-8.
143. Wasowska BA. Mechanisms involved in antibody- and complement-mediated allograft rejection. *Immunol Res* 2010;47:25-44.
144. Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant* 2009; 9:2459-2465.
145. Valenzuela NM, Hong L, Shen XD, et al. Blockade of p-selectin is sufficient to reduce MHC I antibody-elicited monocyte recruitment in vitro and in vivo. *Am J Transplant* 2013; 13:299-311.
146. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, et al. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant* 2014; 14:255-271.
147. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12:1157-1167.
148. Einecke G, Sis B, Reeve J, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant* 2009;9:2520-2531.
149. Djamali A, Muth BL, Ellis TM, et al. Increased C4d in postreperfusion biopsies and increased donor specific antibodies at one-week post transplant are risk factors for acute rejection in mild to moderately sensitized kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2013; 83:1185-1192.
150. Singh N, Djamali A, Lorentzen D, et al. Pretransplant donor-specific antibodies detected by single-antigen bead flow cytometry are associated with inferior kidney transplant outcomes. *Transplantation* 2010; 90:1079-1084.
151. Campos EF, Tedesco-Silva H, Machado PG, et al. Posttransplant anti-HLA class II antibodies as risk factor for late kidney allograft failure. *Am J Transplant* 2006; 6:2316-2320.
152. Bentall A, Cornell LD, Gloor JM, et al. Five-year outcomes in living donor kidney transplants with a positive crossmatch. *Am J Transplant* 2013;3:76-85.
153. Hachem R. Antibody-Mediated Lung Transplant Rejection. *Curr Respir Care Rep.* 2012;1(3):157-161.
154. Diez Martinez P, Pakkal M, Prenovault J, Chevrier MC, Chalaoui J, Gorgos A, Ferraro P, Poirier C, Chartrand-Lefebvre C.

- Postoperative imaging after lung transplantation. *Clin Imaging*. 2013 Jul-Aug;37(4):617-23.
155. Witt CA, Hachem RR. Current perspectives on antibody-mediated rejection after lung transplantation. *Transplant Research and Risk Management* 2014;6: 109-115.
 156. Wallace WD, Weigt SS, Farver CF. Update on pathology of antibody-mediated rejection in the lung allograft. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Jun;19(3):303-8.
 157. Campo-Cañaveral de la Cruz JL, Naranjo JM, Salas C, Varela de Ugarte A. Fulminant hyperacute rejection after unilateral lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(2):373-375.
 158. Bittner HB, Dunitz J, Hertz M, Bolman MR 3rd, Park SJ. Hyperacute rejection in single lung transplantation - case report of successful management by means of plasmapheresis and antithymocyte globulin treatment. *Transplantation*. 2001;71(5):649-651.
 159. Dawson KL, Parulekar A, Seethamraju H. Treatment of hyperacute antibody-mediated lung allograft rejection with eculizumab. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(12):1325-1326.17-18.
 160. Hulbert AL, Pavlisko EN, Palmer SM. Current challenges and opportunities in the management of antibody-mediated rejection in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Jun;23(3):308-315.
 161. Morrell MR, Patterson GA, Trulock EP, Hachem RR. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:96-100.
 162. Takemoto SK, Zeevi A, Feng S, et al. National conference to assess antibody-mediated rejection in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4:1033-41.
 163. Witt CA, Gaut JP, Yusen RD, et al. Acute antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Oct;32(10):1034-40.
 164. Girnita AL, McCurry KR, Zeevi A. Increased lung allograft failure in patients with HLA-specific antibody. *Clinical Transplant*. 2007:231-9.40.
 165. Bharat A, Saini D, Steward N, et al. Antibodies to self-antigens predispose to primary lung allograft dysfunction and chronic rejection. *Annals of Thoracic Surg*. 2010; 90:1094-10130.
 166. Hachem RR. The impact of non-HLA antibodies on outcomes after lung transplantation and implications for therapeutic approaches. *Hum Immunol*. 2019 Aug;80(8):583-587.
 167. Daoud AH, Betensley AD. Diagnosis and treatment of antibody mediated rejection in lung transplantation: a retrospective case series. *Transpl Immunol* 2013;28:1-5.
 168. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2011; 335:2-13.
 169. Astor TL, Weill D, Cool C, Teitelbaum I, Schwarz MI, Zamora MR. Pulmonary capillaritis in lung transplant recipients: treatment and effect on allograft function. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24(12): 2091-2097.
 170. Jackups R, Canter C, Sweet SC, Mohanakumar T, Morris GP. Measurement of donor-specific HLA antibodies following plasma exchange therapy predicts clinical outcome in pediatric heart and lung transplant recipients with antibody-mediated rejection. *J Clin Apher*. 2013;28(4):301-308.
 171. Otani S, Davis AK, Cantwell L, et al. Evolving experience of treating antibody-mediated rejection following lung transplantation. *Transplant immunology*. 2014; 31:75-80
 172. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical aspects of intravenous immunoglobulin use in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11:196-202.
 173. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *MAbs*. 2013; 5:826-37.
 174. Hayes D Jr, Nicholson KL, Baker PB. Bortezomib for antibody-mediated rejection in a young lung transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2016 Feb;20(1):178-9.
 175. Baum C, Reichenspurner H, Deuse T. Bortezomib rescue therapy in a patient with recurrent antibody-mediated rejection after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013 Dec;32(12):1270-1.
 176. Stuckey LJ, Kamoun M, Chan KM. Lung transplantation across donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: utility of bortezomib therapy in early graft dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2012 Jan;46(1):e2.
 177. Neumann J, Tarrasconi H, Bortolotto A, et al. Acute humoral rejection in a lung recipient: reversion with bortezomib. *Transplantation*. 2010 Jan 15;89(1):125-6.
 178. Ensor CR, Yousem SA, Marrari M, et al. Proteasome Inhibitor Carfilzomib Based Therapy for Antibody-Mediated Rejection of the Pulmonary Allograft: Use and Short-Term Findings. *Am J Transplant* 2017; 17:1380-1388.
 179. Touzot M, Obada EN, Beaudreuil S, Francois H, Durrbach A. Complement modulation in solidorgan transplantation. *Transplantation Reviews*. 2014; 28:119-25.
 180. Muller YD, Aubert JD, Vionnet J, Rotman S, Sadallah S, Aubert V, Pascual M. Acute Antibody-mediated Rejection 1 Week After Lung Transplantation Successfully Treated With Eculizumab, Intravenous Immunoglobulins, and Rituximab. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):e301-e303.
 181. Hulbert AL, Pavlisko EN, Palmer SM. Current challenges and opportunities in the management of antibody-mediated rejection in lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018 Jun;23(3):308-315.