

40032

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI
Prof. Dr. Yıldız ERHAN

**TRANSPLANTE BÖBREK
HİSTOPATOLOJİSİ**
Banff klasifikasyonunun uygulanması
ve prognostik değeri
(retrospektif kliniko-patolojik bir çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yard. Doç. Dr. Gülçin BAŞDEMİR

Dr. Sait ŞEN
İzmir - 1994

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında geçirdiğim yıllar içinde bana her yönden yol gösteren, yetişmemde ve gelişmemde yardımcı olan, gelecekte destek ve emeklerini her an hatırlayacağım başta Prof. Dr. Yıldız ERHAN olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine, tezimin hazırlanmasında ve böbrek patolojisi konusunda eğitimime yardımcı olan Prof. Dr. Alev GÜÇLÜ ve Yard. Doç. Dr. Gülçin BAŞDEMİR'e, yardım ve hoşgörülerini bana yardımcı olan uzman ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma, patolojinin bir bütün olduğunu çalışma ve destekleri ile kanıtlayan laboratuvar çalışanlarına, patoloji ailesininin bütünlüğünü tamamlayan büro ve arşiv çalışanları ile hizmetlilerine, transplant biopsilerini yapan başta Prof. Dr. Ali BAŞÇI olmak üzere tüm transplant merkezi doktorlarına, hasta takiplerini çıkarmamda yardımcı olan transplantasyon merkezi personeline, patolojiye düşkünlüğümü anlayışla karşılayan eşime ve oğluma, bana her zaman destek olan yakınlarıma tesekkür ederim.

KISALTMALAR

ALG	Anti-Lenfosit Globülin
ALS	Anti-Lenfoblast Serum
anti-GBM	Anti Glomerüler Bazal Membran Hastalığı
AR	Akut Rejeksiyon
ATG	Anti-Timosit Globülin
ATH	Antijen Tanıtıcı Hücre (Antigen Presenting Cell)
ATN	Akut Tübüler Nekroz
Cy A	Siklosporin A
DM	Diabetes Mellitus
EM	Elektron Mikroskobu
HAR	Hiper Akut Rejeksiyon
HLA	İnsan Lökosit Antijenleri (Human Leucocyte Antigens)
HT	Hipertansiyon
HÜS	Hemolitik Üremik Sendrom
ICAM-1	Hücrelerarası adezyon molekülü (İntercellul. Adhesion M.)
IFN	İnterferon
İB	İğne Biopsi
İF	İmmun Fleuresans
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biopsileri
İL	İnterLökin
KAN	Kronik Allogreft Nefropatisi
İS	İdrar Sitolojisi
LFA-1	Lenfosit Fonksiyon molekülü (Lymph. Func. Asc. Mol-1)
MHC	Doku uyuşma antijenleri (Major Histocompa. Complex)
MNH	Mononükleer Hücre
NK	Natürel Killer hücreler
OKT3	rejeksiyon tedavisinde CD3'e karşı monoklonal antikor
PAS	Schiff'in periodik asidi
PNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PTAH	Fosfo Tungustik Asit Hematoksilen
STH	Sitotoksik T Hücre, CD8 ⁺ hücreler
TİHR	Tübülo-İnterstisyel Hücresel Rejeksiyon
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
TV	Transplant Vaskülopatisi
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
YTH	Yardımcı T Hücre, CD4 ⁺ hücreler

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
Banff klasifikasyonu	19
Basel klasifikasyonu	29
Pardo-Mindan klasifikasyonu ...	36
Siklosporin nefrotoksitesisi	38
GEREÇ VE YÖNTEM	44
BULGULAR	47
TARTIŞMA	67
SONUÇ	77
ÖZET	79
KAYNAKLAR	80

GİRİŞ

Son dönem böbrek hastaları için renal transplantasyon bir tedavi seçimidir. Transplantasyon öncesi hastaların transplantasyon için uygunluğu araştırılır. Uygun böbrek kaynağının bulunması ile hastalarda transplantasyon uygulanır. Ancak transplant yapılan hastanın takibinde bir takım sorunlar ortaya çıkmaktadır. Patoloji açısından rejeksiyon ve rejeksiyonu önlemek için kullanılmış olan immünsüpressiflerden siklosporin A'nın (Cy A) oluşturduğu lezyonlar önemlidir.

Rejeksiyon eskiden beri kliniğinin ortaya çıkış zamanına göre hiperakut, akut ve kronik olarak adlandırılmaktadır. Ancak bugün hiperakut tip dışında zamana bağlı sınıflamanın yetersizliği konusunda görüşler mevcuttur. Hiperakut rejeksiyon (HAR) çapraz karşılaştırma deneyleri sonucunda artık oldukça nadir görülmektedir. Akut rejeksiyon (AR) biopsi endikasyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır. Hastanın greft böbreğinin geleceği açısından bunun zamanında tanınıp uygun şekilde tedavisi ve Cy A nefrotoksisitesinden ayrılması gerekmektedir. Kronik rejeksiyon progressif bir durumdur ve renal fonksiyonun kaybı ile sonuçlanır, etkin tedavisi yoktur. Kronik rejeksiyon terimi bugünlerde ayırıcı tanıdaki sorunlar nedeniyle kronik allogreft nefropatisi (KAN) deyimini içinde incelenmektedir.

Rejeksiyon ve Cy A nefrotoksisitesinin tanı yollarından biri böbrek biopsisidir. Ancak transplante böbrekte birçok morfolojik lezyon olabilir. Biopsinin değerlendirilmesi bu nedenle oldukça karmaşıktır. Rejeksiyon, Cy A nefrotoksisitesi, glomerülonefritler, enfeksiyon, vericinin böbrek patolojileri, akut tübüler nekroz (ATN) basitçe biopsiye yansiyabilecek değişiklikler olarak sayılabilir

Rejeksiyon özellikleri nefrektomilerde tanımlanmıştır. Rejeksiyon süreci bunlarda yamalı şekilde olmasına rağmen, tanıda biopsinin önemi büyüktür. Rejeksiyonun derecelendirilmesi ve tedavinin planlanması için renal biopsinin yerine konabilecek alternatif başka test yoktur. AR histolojisi bazı yazarlarca vasküler ve interstisyel olarak ayrılmaktadır. Vasküler bulguların bulunması ile tedaviye yanıt ve prognoz arası ters bir ilişki belirtilmektedir. İnterstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu bazı normal fonksiyon gören böbreklerde de

tanımlanmıştır. Bu bulgu rejeksiyon bulgusu olarak da sayılmaktadır. Bu nedenle rejeksiyona has bulguların biopsilerde tanımlanması ve rejeksiyonun derecelendirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Bu amaçla 1991'de Banff'ta (Kanada) toplanan bir grup patoloğ, nefrolog ve transplant cerrahı morfolojik lezyonlar ve tanımlamalar ile rejeksiyonun derecelendirilmesi için kriterler geliştirme çalışmalarına başladılar. Daha sonra bu araştırmacılar 1993'te Banff klasifikasyonunu yayınladılar. Bu klasifikasyonla transplant böbrek biopsilerinde tanımlamalar, yapılacak incelemeler ve yorum ile ilgili olarak ortak bir dil ve standart oluşması amaçlanmıştır.

Üniversitemizde de 1988 yılından bu yana renal transplantasyon başarılı olarak uygulanmaktadır. Olguların takibinde herhangi bir sorun ortaya çıktığında kesin tanıya ulaşmak için renal biopsi yapılmaktadır. Biz de biopsilerde gördüğümüz bulguları morfolojik olarak tanımlayıp klasik bilgilerimize göre yorum yapmaktaydık. Ancak yakın geçmişe kadar hastalardaki biopsi endikasyonları ve hastaların takibinde tedavinin başarısı ve hastaların akibetini bilmiyorduk.

Banff klasifikasyonunun yayınlanması ile olgularımızda bu klasifikasyonun uygulanabilirliği ve biopsi değişiklikleri ile olguların gidişi arası ilişkinin saptanması planlandı. Bu amaçla Organ Nakli Merkezinde veya başka bir merkezde transplant yapılmış, izlemleri sırasında bize materyali gelmiş olguların biopsi yada nefrektomi materyalleri incelendi. Bazı olgularda rebiopsiler, nekropsi materyali veya nefrektomi materyali de olmak üzere birden fazla materyal incelenmişti. Olguların tüm materyalleri yeniden değerlendirildi. Biopsi bulgularına Banff klasifikasyonunun uygulanması ve hasta takiplerine bakılarak tedaviler, tedaviye yanıtlar ve prognozlarının araştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliğine giden hastalar primer nedene bakılmaksızın son dönem böbrek hastaları olarak adlandırılırlar.⁸⁷ Hastalarda kaybolan böbrek fonksiyonlarını yerine koymak için iki tedavi seçeneği vardır: peritoneal dializ veya hemodializ şeklinde dializ seçeneği veya böbrek naklidir (transplantasyon). Dializ uygulanan hastalarda dialize göre farklı sorunlar olmakla birlikte hastada böbreğin fonksiyonları yoktur. Bunun yanı sıra tedavinin getirdiği bir takım sorunlar bulunur ve hastanın yaşam kalitesi düşüktür. Böbrek transplantasyonu hastaların sağlıklı ve etkin bir yaşama dönmesi için büyük bir potansiyel sağlar. Ayrıca tip I diabetes mellituslu (DM) hastalarda transplantasyon ile daha iyi bir hasta surveyi sağlanır. Böbrek fonksiyonlarının yerine konması çocuklarda gelişme ve büyümeyi olumlu yönde etkiler.⁶³ Ancak transplante böbreğin işlevini sürdürebilmesi için uygulanan immunsüpresyon ve komplikasyonları bu tedavinin dezavantajlarıdır.

Verici ve alıcıların genetik benzerliğine göre transplantasyonun ve nakledilen dokunun (greft) isimlendirilmesinde farklılıklar bulunur.¹⁰⁷

- **Otogreft:** Greft aynı kişide yapılır, başka bir alandan doku nakledilir.
- **İzogreft:** Verici ve alıcı farklı ancak genetik yapıları aynı kişilerdir. Tek yumurta ikizleri veya inbred farelerde olduğu gibi (syngreft).
- **Allogreft (Homogreft):** Verici ve alıcı aynı türden ancak genetik yapıları farklıdır (insan böbrek transplantasyonları).
- **Ksenogreft (Heterogreft):** Verici ve alıcı farklı türdendir. Hayvandan insana gibi. Transplantasyon HAR ile sonuçlanır.⁹⁵

Böbrek greftlerinin büyük kısmı genetik yapıları farklı bireylerden sağlandığı için allogreft olarak adlandırılır. İzogreftlerde genetik yapı aynı olduğu için immunolojik olarak doku reddi gelişmez ve idantik ikizler ideal vericidirler.⁶³ Ancak bu durum oldukça nadirdir. Diğer greftlerde immunolojik farklılıklar nedeniyle doku reddi (rejeksiyon) gelişir. Gelecekte ksenogreftlerden yararlanma olanağı söz konusu olmakla birlikte bugün için genelde allogreftler kullanılır.^{63,95} Allogreftlerde rejeksiyonu önlemek için immunogenetik çalışmalar ile

alıcı ve verici arasındaki doku uygunluğu araştırılmasına rağmen greft böbreğin rejekte olmadan sürekliliğini sağlamak için immün sisteme müdahale gereklidir.

VERİCİLER

Böbrek kaynakları kadavralar ve canlılar olmak üzere iki grupta toplanır. Ülkemizde genel olarak canlıdan ve sadece akrabalarından böbrek nakli sözkonusudur. Kadavra böbrekleri ülkemizde canlı vericisi bulunmayan hastalar için kullanılmaktadır. Böbrek transplantasyonunda genel olarak başarı oranı artmıştır. Ancak kısa ve uzun süreli takiplerde canlıdan nakledilen böbreklerde başarı oranı kadavralara göre daha yüksektir.⁶³ Ülkemizde organ bağıışı oranı düşük olduğundan kadavra böbrek temininde güçlükler söz konusudur.

DOKU UYGUNLUĞU ANTİJENLERİ

Rejeksiyonun önlenmesi için verici ile alıcı arasında bir takım araştırmalar yapılmalıdır. Öncelikle alıcı ile verici arasındaki çapraz karşılaştırma (cross-match) negatif olmalıdır. Transplant öncesi rutin olarak alıcının serumu ile vericinin lenfositleri karşılaştırılıp daha önceden vericiye karşı mevcut olan antikorlar araştırılır. Şayet alıcıda daha önceden verici hücrelerindeki antijenlere karşı antikorlar mevcutsa verici lenfositleri lizise uğrar (pozitif cross-match). Bu sonuçla greftin kanlanması hemen ardından HAR gelişimi ile greft hasarlanacağı için transplant yapılmaz.⁶³

Cross-match negatif hastalarda diğer araştırmalar yapılır. Bunlardan birisi doku uygunluğu (transplantasyon) antijenlerinin araştırılmasıdır.

Böbrek greftlerinde rejeksiyonu kontrol eden önemli genetik bölge Major Histocompatibility Complex (MHC) olarak adlandırılır. İnsanda bu kompleks ilk kez periferik kanda lökositler üzerinde tanımlandığı için Human Leucocyte Antigens (HLA) olarak da bilinir. HLA genleri 6. kromozomun kısa kolunda sıkıca paketlenmiş halde bulunurlar eğer kromozom eşlerinden birinde bulunuyorlarsa bir grup halinde yavruya kalıtılırlar. Dört bölge transplantasyon antijenlerini kontrol eder ve bunlar A, B, C ve D olarak adlandırılırlar. HLA-A, B, C bölgeleri sınıf I antijenleri kodlar. Bunlar tüm çekirdekli kan hücreleri, somatik hücreler ve trombositlerin yüzeyinde bulunurlar. Bunlar CDg⁺ hücreler

(sitotoksik T hücreler-STH'ler) ile yüzeyinde buldukları hücre arasında etkileşimi ve antijenik tanınmayı sağlar. Bazı faktörler hücre sitoplazmik membranında bunların bulunmasını artırır (interferon-İFN ve tümör nekrotizan faktör-TNF), bazıları da azaltır (steroidler ve prostoglandin E). HLA-D DR, DQ, DP olarak bilinir ve sınıf II antijenleri belirler, immün sistemdeki rolü önemlidir. Çevreden alınan antijenlerin CD₄⁺ hücrelere (yardımcı T hücreler-YTH'ler) tanıtılmasında rol oynar. Tüm hücrelerin yüzeyinde bulunmaz. Tüm B lenfositler, aktive T lenfositler, monositler, dendritik hücrelerde bulunur. Böbrekte endotel hücrelerinde özellikle peritübüler endotel hücrelerinde bulunur, renal tübüler, interstisyel, mezenjial ve glomerüler hücrelerde de saptanabilir.^{5,20,25,42,86,104}

HLA uygunluğuna karşın diğer antijenik determinantların söz konusu olması nedeniyle, hastalarda güçlü immunsüpressif tedavi ile immün yanıtın baskılanması ve greft ömrü uzatılması mümkündür.¹

İNFLAMATUAR OLAYLAR

Böbrek transplantasyonunun ardından beyaz kan hücreleri sürekli olarak grefte girip çıkarlar. İmmün süpresyon yetersizse vericiye yönlenmiş olan lenfositler yabancı antijenleri tanır, aktivasyon, blast transformasyonu ve proliferasyon ile yanıt verir. Lenfositlerin tanıma işlemi antijen tanıtıcı hücreler (ATH'ler-APC) aracılığı ile olur. Antijen tanınması endotel hücreleri ve dendritik hücreler gibi ATH'lerle yada antijenlerin lenfoid sisteme geçmesi ile olur. Antijen sunulması yanıt için yeterli değildir. İnterlökin-1 (İL-1) yada reseptör oluşturucu faktör gibi ATH'lerden salınan bazı faktörler de gereklidir.^{30,67}

Bu faktörlerin varlığında blastik hücrelerde İL-2 reseptörleri artar ve çeşitli yeni faktörler salınır. Bunlar İL-2, İL-3, İL-4, İL-5 ve İL-6'yı içeren lenfokinler ve gamma-İFN olarak sayılabilir. Bunların bir kısmı antijene yönelik T hücreler için otokrin faktördür. Lenfokinler sonradan antijene spesifik hücreler, B lenfositleri ve diğer efektör hücrelerin oluşumuna katkıda bulunurlar.^{10,17,42,67}

Klasik olan bu yol her zaman geçerli değildir. Diğer faktörlerin de işin içinde olması gerekir. Bazı nonspesifik efektör hücreler (verici antijenlerine yönelik olmayan), plazma hücreleri, lenfositler, büyük granüllü hücreler, natürel öldürücü hücreler (natural killer-NK) ve mononükleer hücreler (MNH'ler) olaya karışabilir. Rejeksiyonun geç dönemi dışında olayda polimorf nüveli lökositler (PNL'ler) rol oynamaz.

Bunların yanısıra bazı adezyon moleküllerinden de söz etmek gereklidir. İmmun yanıt T hücrelerinin ATH'deki MHC sınıf II molekülü ile birlikte antijenleri tanınması ile başlar. Bu aşamada bazı adezyon molekülleri bulunmaktadır. Bunlar Lymphocyte Function Associated Molecule-1 (LFA-1) ve bağlandığı Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) ve CD2 ile LFA-3 olarak sayılabilir. Bunlar inflamasyonda önemli yüzey glikoproteinleridir. Bazı lenfokinler bunların hücre yüzeyindeki ekspresyonunu etkiler. Bunların rejeksiyondaki rolleri hakkında bilgilerimiz kısıtlıdır.^{12,28,67,79,95} Ancak bunların blokajı ile rejeksiyona müdahaleler söz konusudur.⁸⁴ Aynı şekilde damarda bulunan Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) inflamasyonda önemlidir ve rejeksiyonda bunda da artış söz konusudur.^{3,75,79}

İMMUN SÜPRESYON

Transplant yapılan hastalarda doku uygunluğu araştırılmasına rağmen immün süpressif tedavilerle immün yanıt baskılanmaktadır. İmmün süpresyonda kortikosteroidler, azotiopürin ve Cy A kombinasyonu kullanılmaktadır. Cy A aktive T lenfositlerin interlökin-2 ye (İL-2) bağlı proliferasyonunu inhibe ederek etkili olur. Yeni bir ilaç olan FK-506 da aynı etkiye sahiptir. Kortikosteroidler ise İL-1 ve İL-6 genlerini bloke ederek T hücre proliferasyonunu önlerler. Bu etkilerini makrofaj ve MNH'lerin bölünmesini inhibe ederek gösterirler. Ayrıca nonspesifik bazı immünsüpresif etkileri de bulunur. Azotiopürin ise pürin analogu bir antimetabolittir ve DNA'ya entegre olarak RNA sentez ve metabolizmasını etkiler. Cy A genin aktivasyonu üzerinde etkili iken bu replikasyonu engeller ve tüm kemik iliğini süprese eder.

Rejeksiyon olduğunda tedavide ilk olarak yüksek doz kortikosteroid (Pulse steroid) denenir. Yanıt vermeyen olgularda ise tedavide

monoklonal veya poliklonal antikorların kullanıldığını görürüz. Bunlardan Anti-Lenfosit Globülin (ALG), Anti-Lenfoblast Serum (ALS) ve Anti-Timosit Globülin (ATG) poliklonal antikorlardır. OKT 3 yaklaşık 7 senelik klinik geçmişi olan monoklonal bir antikordur. Bu tüm matür T hücrelerin yüzeyinde bulunan CD3 antijen kompleksine karşı bir İgG dir. Bu antijeni etkileyerek T hücresinin etkisizleşmesini sağlar. Ayrıca STH'lerin fonksiyonunu da bloke eder.

RENAL TRANSPLANTASYON TEKNİĞİ

Renal transplantasyon adayları nefroloji uzmanı ve transplantasyon cerrahı tarafından değerlendirilip transplantasyona uygunluğu, uygun vericinin bulunması ile de transplantasyon zamanına karar verilir. Vericiden sağlanan böbrek iliak fossaya konur. Lokalizasyon genelde sağ taraftır, bazende verici böbreğe göre zıt fossa iliakaya yerleştirilir. Renal arter eksternal iliak artere veya hipogastrik artere, renal ven de eksternal iliak vene anastomoze edilir. Üreter mesaneye bazende aynı taraf üreter içine yerleştirilir. Genelde hastanın nativ böbrekleri yerinde bırakılır. Bir sorun yoksa greft böbrekte kan akımının başlaması ile böbrek normal renk ve tonüsünü kazanır, idrar oluşumu gözlenir. Transplante böbreğin lokalizasyonu biopside ve takipte kolaylık sağlar.

TRANSPLANTE BÖBREĞİN İZLENMESİ

Greft böbreğin fonksiyon görmeye başlaması ile kreatinin değerleri düşmeye başlar ve birkaç gün içinde normal değerlere düşer. Daha sonraki günlerde kreatinin değerlerindeki değişiklikler böbrek fonksiyonunun izlenmesi açısından önem taşır. Ayrıca böbrek fonksiyonu ile ilgili olarak idrar miktarındaki değişiklikler ve sıvı retansiyonu, greft böbrekte ağrı, hassasiyet, ateş ve kan Cy A düzeylerinin ölçümü de değerlidir.

Transplante böbrekte transplantasyonun ardından birçok patoloji ortaya çıkabilir. Bunlar transplantasyondan sonra geçen zamana göre farklılıklar gösterir. Bunların saptanmasında patolojinin önemi büyüktür. Tanı için alınan materyaller farklılık gösterebilir, iğne biopsisi bunların içinde en önemlisidir.

TRANSPLANTE BÖBREKTE BİOPSİ ENDİKASYONLARI

Hastaların izlemleri sırasında uygulanan biopsinin optimum yararlı olabilmesi için bir takım kriterler bulunmaktadır. Ancak biopsi endikasyonu için genel olarak kabul edilmiş kural yoktur. Her organ nakli merkezi kendi politikasını belirler. Bir çok merkezde kabul edilmiş endikasyonlar şu şekilde özetlenebilir.^{54,56,70}

- 1) Komplikasyonsuz ilk kadavra greft transplantasyondan sonra nonfonksiyone ise (primer nonfonksiyone böbrek) 2 hafta sonra,
- 2) Yüksek titrede antikoru olan ve yeniden greft uygulanmış yüksek riskli hastalarda ve yaşayan akraba vericiden alınan primer nonfonksiyone böbreklerde ilk hafta içinde,
- 3) Renal fonksiyonun normale dönüşü gecikmiş ve serum kreatinini yaklaşık 2.25 mg/dl' den yüksekse transplantasyondan iki hafta sonra,
- 4) Renal fonksiyonda akut bozulma 0.5-1 mg/dl serum kreatininde artış ile birlikte ve pulse steroid tedaviye yanıt vermiyorsa,
- 5) Renal fonksiyonda yavaş ve progressif bozulma serum kreatinini 1.7-2.25 mg/dl' nin üzerinde olduğunda,
- 6) Proteinüri 1 gr/lt den yüksekse,
- 7) Glomerüler kaynaklı eritrositlerin egemen olduğu hematüri varsa,
- 8) Noninvaziv tekniklerin birbirini tutmadığı ve kesin olmadığı herhangi bir renal fonksiyon bozukluğunda biopsi uygulanır.

Hayatı tehdit eden durumlar olmadığında önceden biopsi yapılmaksızın nefrektomi uygulanmamalıdır. Biopsi ALG/ATG veya OKT 3' ün rejeksiyon tedavisinde kullanılmasından önce yapılmalıdır.

Kreatinin değerlerinin 4.5 mg/dl' nin üzerinde olduğu, aylar süren bozulmuş renal fonksiyonda renal biopsi endikasyonu yoktur. Bu olgularda morfolojik lezyonlar oldukça komplekstir. Renal fonksiyonda bozulmaya neden olan en önemli faktörün kesin kararını vermek oldukça güçtür. Ayrıca yapılan biopsi tedavi için nadiren bilgi sağlar, terapötik önemi de azdır.

Transplant böbrekten biopsi, transplantasyonun ardından herhangi bir zamanda yapılabilir. Biopsi endikasyonlar dışında, izlemde belli zaman aralıkları ile rutin olarak yapılabilir. Transplante böbrek nakledildiğindeki durumunu bilmek patolog için oldukça yönlendirici olabilir. Bunun için "0 saat biopsi" uygulanmalıdır.^{8,76}

TRANSPLANTE BÖBREK BİOPSİ KONTRENDİKASYONLARI

Kontrendikasyonlar nativ renal biopsi kontrendikasyonlarına benzerdir. Kanama bozuklukları, hipertansiyon (HT), hastanın isteksizliği veya iletişiminin olmayışı, biopsi sonrası operasyon için yüksek risk bulunması olarak vurgulanabilir.

TRANSPLANTE BÖBREKTE BİOPSİ TEKNİĞİ

Rejeksiyondaki temel bulgular tübülo-interstisyel yapılar ve damarlarda olduğundan, biopsi boyutunun normalden büyük olması gerekmektedir. Biopsi iğnesi hiç değilse 1.2 mm çapta olmalıdır.⁵⁴ Biopside her kesitte 6-10 glomerül ve 1-2 interlober arter kesiti rejeksiyon tanısı için gereklidir.⁵⁴ Şayet kesitlerde arter kesitleri yoksa örnek boyutu yetersizdir ve kesin tanı konulamaz.^{54,93}

Önerilen yalnızca ışık mikroskopi için minimum 1 cm'den büyük doku boyutudur. Daha küçük doku varsa ikinci biopsi yapılmalıdır. Optimal biopsi boyu 2 cm olmalıdır. İmmunhistoşimi isteniyorsa ek bir biopsi örneği yollanmalıdır. Biopsi örneğinin normale nazaran daha kalın olması hatırlanmalıdır.

Bir çok merkezde transplante böbrek biopsilerine ışık, immunfleuresan (İF) ve elektron mikroskopik (EM) inceleme olmak üzere üç teknik birlikte uygulanmaktadır. Rebiopsilerde incelemeler arasında modifikasyonlar yapılabilir. EM inceleme endikasyonlar olduğunda yapılır.^{54,70}

Cerrahi kama biopsiler sıklıkla skar ve küçük miktarda supkapsuler doku içerirler ve derin korteks için yeterli gösterge değildirler. Bunun yanı sıra sıkıştırma artefaktları olabilir. Bu nedenle açık operasyon olgularında bile iğne biopsisi kama biopsiye tercih edilmelidir.

Renal biopsinin alınmasıyla klinisyenin rolü bitmez. Materyal patoloğa ulaşıncaya kadar biopsinin korunması önemlidir. Biopsinin yapıldığı merkezde patolog varsa veya biopsi yarım saat içinde patoloji departmanına ulaşıyorsa, tampon solusyon içinde yada nemli bir ortamda solusyonsuz olarak gönderilmelidir. Şayet uzak bir merkezden biopsi gönderiliyorsa materyal %4 lük tamponlu formalin içinde yollanmalıdır.^{4,54,77,107} Bu tür biopsilerde immunfleuresan incelemenin yapılamayacağı hatırlanmalıdır, ancak parafin kesitlerde immunperoksidaz yöntemler uygulanabilir.

TRANSPLANTE BÖBREK BİOPSİ KOMPLİKASYONLARI

Renal biopsi invaziv bir tekniktir ve risksiz değildir. Komplikasyonlar nativ böbreğin biopsi komplikasyonlarına benzerdir. Bunlar makro hematüri, perirenal hematom, arterio-venöz fistül, oligüri-anüri, dolaşım kollapsı nadiren de böbreğin kaybı ve fatal komplikasyonlar olarak sıralanabilir.^{49,34,70}

KLİNİSYEN PATOLOG İLİŞKİSİ

Patoloğun klinisyene yardımcı olabilmesi için klinisyenin böbrekle ilgili ayrıntılı bilgi vermesi gereklidir. Bu bilgiler alıcı ve vericinin medikal hikayesi, biopsi endikasyonu, immunosupressif tedavi, varsa biopsi öncesi tedavi değişikliği, kan kimyası, proteinüri, kan Cy A düzeyi, biopsi ile transplantasyon arasında geçen süre, renal fonksiyondaki bozukluk ile biopsi alınması arasındaki süre, alıcının ana böbrek hastalığı, kadavra vericide ölüm şekli ve koruma zamanı olarak sıralanabilir. Transplant biopsileri için örnek bir transplant biopsi formu gereç ve yöntem bölümünde verilmiştir (tablo 6).

Patolog en kısa zamanda renal fonksiyondaki bozulmadan sorumlu en önemli faktörü tanımlayıp, kesin ve açık bir tanı ile klinisyeni tedavi için yönlendirmelidir.

TRANSPLANTE BÖBREK PATOLOJİSİ

Renal transplantasyonun başlaması, ardından cerrahi ve medikal tekniklerin gelişimi patoloğların sorumluluğunu kompleks hale getirmiştir. Renal biopsi yapılması ile patoloğlar farklı rejeksiyon tiplerini tanımladılar. Klinisyenler kliniko-patolojik yorumlamaları yaptılar. Renal greft fonksiyonunda bozulmaya yol açan nedenlerin biopsi ile belirlenmesi, renal transplantasyon ekibinde patoloğun önemini ortaya koymaktadır.^{18,71,82,103}

Transplante böbrekte oluşan komplikasyon histopatolojik veya sitolojik olarak araştırılabilir. Transplante böbrekteki histopatolojik değişiklikler, biopsilerde veya değişik nedenlerle yapılmış nefrektomi materyallerinde ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. Bu değişiklikler farklı zamanlarda ortaya çıkabilir (tablo 1).

Tablo 1: Transplante böbrekte patolojiler.

Transplantasyon anında var olan patolojiler

Yaşa bağlı değişiklikler

Böbreğin korunmasına bağlı değişiklikler ve ATN

İntravasküler koagülasyon

Glomerülonefritler

Operasyon sırası komplikasyonlar

Üreteral komplikasyonlar

Vasküler komplikasyonlar

Operasyon sonrası erken komplikasyonlar

Rejeksiyon

Enfeksiyon

Cy A nefrotoksitesisi

Operasyon sonrası geç komplikasyonlar

Rejeksiyon

Cy A nefrotoksitesisi

Önceki renal hastalığın rekürrensi

Renal arter stenozu

Obstrüktif üropati

Enfeksiyon

Kendiliğinden gelişen hastalıklar.

Transplante böbrek biopsisinin değerlendirilmesi, birçok patoloji aynı anda gelişebileceği için oldukça karmaşıktır. Biopside rejeksiyon bulgularının yanısıra Cy A nefrotoksitesisi, rekürrent glomerülonefrit, de novo glomerülonefrit, enfeksiyonlar, iskemik değişiklikler, obstrüksiyon ve metabolik hastalıklardan oluşan karmaşık bir görünüm olabilir. Patolog bu durumda renal fonksiyondaki bozulmadan sorumlu en önemli faktörü kısa sürede tanımlamalı ve tedaviyi yönlendirmek için klinisyenle ilişki kurmalıdır. Patoloğun bir hata yaptığında sonuçlarını bu kadar çabuk görebileceği başka bir konu yoktur.

Renal biopsinin klinik bulgu olmasa da olguların % 45'inde yararlı bilgi sağladığı belirtilmektedir.^{8,56,71,105} Bu, büyük ölçüde, önceden var olan değişikliklerin daha sonraki biopsilerde ayırıcı tanıyı yönlendirmesinden kaynaklanmaktadır.^{8,76} Klinik tanımlar ile histolojik tanımlar arasında fark saptanması tedaviyi etkileyeceğinden biopsi değerlidir.^{18,71,82,105} Tanı için yerine konabilecek başka alternatif incelemenin yokluğu biopsiyi böbrek allogreft alıcılarının takibinde önemli kılar.

Transplante böbrekte patolojiyi saptamak için biopsi önemli iken, sitoloji deneyimli ellerde oldukça yeterli olabilir. Tekrarının kolay olması nedeniyle sitoloji tercih edilebilir.^{21,31,34,37,48,49,56,64,68,69,71,90,102,103} İnce iğne aspirasyon biopsisi (İİAB) ve idrar sitolojisi (İS), iğne biopsisine oranla daha az travmatik ve noninvaziv tekniklerdir. Transplantasyondan sonra düzenli aralıklarla uygulandığında yararlı bilgiler sağlarlar. Fakat tanı spektrumları sınırlıdır.^{11,21,29,31,102,103} Vasküler rejeksiyon, glomerülonefritler, Cy A'ya bağlı lezyonlar olan interstisyel fibrozis ve damar lezyonları hakkında bilgi sağlamazlar (tablo 2).

Tablo 2: İdrar sitolojisi (İS) ve ince iğne aspirasyon biopsileri (İİAB) ile renal biopsi tanı spektrumlarının karşılaştırılması.

	İS ve İİAB	Renal biopsi
♦ Total nekroz	evet	evet
♦ Akut tübüler nekroz	evet	evet
♦ İnterstisyel rejeksiyon	evet	evet
♦ Akut vasküler rejeksiyon	hayır	evet
♦ Kronik vasküler rejeksiyon	hayır	evet
♦ Glomerülonefritler	hayır	evet
♦ Sitomegalo virüs enfeksiyon	evet	evet
♦ Siklosporinle birlikte lezyonlar		
*İnterstisyel fibrozis	hayır	evet
*Vasküler lezyonlar	hayır	evet
*Tübüler lezyonlar	evet	evet

TRANSPLANTE BÖBREK BİOPSİNİN GÜVENİLİRLİĞİ

Perkutan renal biopside sağlanan küçük boyuttaki böbrek dokusu, rejeksiyondaki yangısal infiltrasyonun fokal oluşu, damar değişikliklerinin yamalı şekilde oluşu, biopsinin büyük damarları içermemesi gibi nedenlerle rejeksiyon bulgularını içermeyebilir.^{47,48,54,83,93} Pardo-Mindan'ın araştırmasında nefrektomilerden 2 cm boyda iğne biopsiler alınarak biopsi yeterliliği araştırılmış olguların %76' sında doğru tanıya ulaşılmıştır. Şayet küçük farklılıklar klinisyen için yeterli bilgi kabul edilirse bu oran %90 olarak değerlendirilmiştir.^{69,70} Hayvan deneylerinde rejeksiyonda histolojik değişikliklerin diffüz olduğu belirtilmektedir.⁴⁸

0 SAAT BİOPSİ

Verici böbrekte varolan patolojileri transplantasyon anında yapılan 0 saat biopsilerde ortaya koymak mümkündür. Halen bir çok böbrek, yaşayan yaşlı akrabalarından ve bazen de kadavralardan elde edilmektedir. Kadavra böbrekler travma ve beyin ölümlü, uzun süre artifisyel sistemlerde kalan ve steroid gibi enfeksiyonlara yol açabilecek tedaviler alanlardan sağlanmaktadır. Bu şekilde sağlanan böbreklerle enfeksiyon, bazende malignite ve nefropati alıcıya aktarılabilir.^{14,56,70,76}

Vericide böbrek ile ilgili herhangi bir patoloji ilk biopside olabilir (Glomerülonefritler, diabetik nefropati, interstisyel nefrit, pyelonefrit, ateroskleroz,..).^{8,14,56,70} Bir araştırmada %44' e ulaşan küçük arter fibrozisi, arterioler hyalinizasyon, nonspesifik İg M ve C₃ depoziti, interstisyel fibrozis gibi nonspesifik değişiklikler ile %18'e ulaşan glomerüloskleroz, glomerülonefrit, intravasküler koagülasyon gibi spesifik lezyonlar bulunduğu saptanmıştır.⁸ Bunların ilk biopside saptanması daha sonraki biopsilerde önemlidir. Sıfır saat biopsilerde tanımlanan lezyonların çoğu yaşla ilgili lezyonlardır. Çoğu zaman bu lezyonlar kronik rejeksiyon yada Cy A nefrotoksitesisi gibi lezyonlarla ayırıcı tanıda sorun yaratabilirler. Bu durumlarda ilk biopside bu lezyonların olmaması değerlidir.⁹³

Bazı araştırmacıların ortaya attığı 0 saat biopside glomerüllerde bulunan nötrofillerin sayısının greft prognozu ile ilişkisi diğer çalışmalarda destek bulmamıştır.^{14,50,76}

ORGAN KORUNMASI SIRASINDA OLUŞAN HASAR ve CERRAHİ KOMPLİKASYONLARIN PATOLOJİSİ

Organ korunma hasarı değişkendir bugün birçok olguda yalnızca proksimal tübüllerde minimal hücre hasarı bulunur.⁵⁴

Pulsatil perfüzyon endotel hücrelerini zedeleyebilir, glomerüler yada mikrovasküler tromboza neden olabilir. Bu lezyonun HAR'dan ayırıcı tanısının yapılması gerekir.^{14,70}

Primer nonfoksiyone böbreklerde farklı etiolojiler olabilir. Kesin tanı biopsi ile konulabilir. Bunlardaki ATN histolojisi az veya çok nativ

böbrek ATN histolojisine benzerdir. Yaygın olan bulgular tübüler dilatasyon, proksimal tübül epitelinde yassılaşıma (distalizasyon) ve ödemdir. Tübüler epitelde tek hücre nekrozu ve nekrotik tübül epitel hücrelerinde distrofik kalsifikasyon nativ böbrektekinden daha sık görülür.^{91,92} Biopsi transplantasyondan 3 hafta sonra yapılmışsa interstisyel ödeme hafif diffüz interstisyel fibrozis ve minimal hücresele infiltrasyon eşlik eder. Sonraki biopsilerde böbrekte tamamen iyileşme olur, interstisyel fibrozis küçük odaklar dışında gözden kaybolabilir.^{54,70}

ATN iskeminin sonucu olarak transplantasyondan sonra oldukça yaygındır. Ancak iskemi dışında rejeksiyon, vasküler komplikasyonlar ve Cy A nefrotoksitesisi sonucunda da ATN ortaya çıkabilir.

Cerrahi komplikasyonlar operasyon sırası ve sonrası olarak ikiye ayrılabilir. Operasyon sırası komplikasyonlar renal arter ve ven trombozu gibi vasküler lezyonlar, üreteral obstrüksiyon ve nekroz gibi üreteral lezyonlardır.^{54,70} Arterial ve venöz tromboz transplantasyon sonrası sıklıkla ilk 2-3 gün içinde görülür, ilk iki hafta içinde de ortaya çıkabilir. Erken dönemde cerrahi teknik ile ilgiliyken geç formlar sıklıkla AR ile birlikte dir. Bunlarda biopsi endikasyonu nadirdir. Renal arter trombozunda böbrekte anemik infarkt gelişirken, renal venin izole trombozunda oldukça karışık morfolojik bulgular bulunur. Bu bulgular interstisyel ödem, tübüler dilatasyon, glomerül kapillerlerinde PNL'lerin marginasyonu, belirgin konjesyon ve sonunda da nekrozdandır oluşur. Trombozlar biopsi dışı yollarla tanınır ve erken yakalanırsa düzeltilme şansı vardır.

REJEKSİYON

Transplante böbreklerin takibinde en önemli komplikasyon rejeksiyondur. Hızlı bir şekilde tanınıp uygun tedavilerle üstesinden gelinmelidir.

REJEKSİYON İMMUNOLOJİSİ

Hiperakut rejeksiyon: Transplantasyon öncesi var olan antikörlerin endotele bağlanması ve komplemanı aktivasyonu neden olur. Endotelial hücreler Von Willebrand faktörü salgırlar ve bu trombosit adezyonu ile agregasyonuna yol açar. Kompleman aktivasyonu endotel hasarına, koagülasyonun başlamasına ve subendotelial bazal membran proteinlerinin ortaya çıkışı ile trombosit aktivasyonuna yol açar. Bu süreçler sonucunda tromboz ve vasküler oklüzyon ile organda irreversibl hasar ortaya çıkar. HAR'a sıklıkla İg M türü önceden var olan antikörler neden olur. Bunlar daha önceden alloantijenlere karşı oluşabilirler. Benzer naturel antikörler kalın barsakta kolonize olmuş bakterilerin karbonhidrat antijenlerine karşı olabilirler. En iyi bilinen örnek ABO kan grubu antijenlerine karşı olanlardır. Daha az bildiğimiz natürel antikörler ksenotransplantasyon için büyük bariyer oluştururlar.¹ Verici alloantijenlerine karşı antikörler önceki transplantasyonda, multipl gebelik ve kan transfüzyonu gibi şekillerle oluşabilir. Antikörler endotel hücreleri ve kan monositleri üzerinde bulunan EM antijenleri olarak adlandırılan tam tanımlanmamış alloantijen sistemlerine veya yabancı MHC moleküllerine karşıdır. Bunlar sıklıkla İgG tipindedir.²⁷

Akut rejeksiyon: İki alt grupta toplanmaktadır.

Akut vasküler rejeksiyon MHC'nin alloantijenlerine ve major kan grubu antijenlerine (yada EM antijenlerine) karşı sıklıkla İgG türü antikörlerin aracılık ettiği akut humoral rejeksiyon türünde bazılarınca da hücreyel immunitenin de karıştığı bir rejeksiyondur. Akut humoral rejeksiyon tipinde temel histolojik olay vaskülitir. Antikörler endotelial hücre alloantijenlerine karşıdır, antijen antikör birleşmesi ardından kompleman aktive olup olaya karışır. Hücreyel immunitenin olaya karışması endotelial hücrelerdeki alloantijenlerle lenfositlerin reaksiyonu ve direkt lizise yol açarak yada sitokinlerin salınımı ile endotel hücre nekrozuna neden olan enflamatuar hücrelerin aktivasyonu

yoluyla olabilir. Sitokinler yanısıra endotel hücreleri ve diğer hücelere ait bazı faktörler söz konusudur (ICAM-1, VCAM-1, LFA-1).^{12,28,79,95}

Akut interstisyel rejeksiyon parankimde yoğun lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu ile karakterizedir. İnfiltrasyonda bulunan hücreler parankim hücrelerinin lizisinden sorumludurlar. Birçok farklı efektör mekanizma akut hücrel rejeksiyondan sorumlu olabilir. Bunlar STH aracılıklı, aktif makrofaj aracılıklı veya NK hücre aracılıklı lizis olarak sayılabilir. Bir çok kanıtlar yabancı hücrelerin tanınması ve lizisinde alloreaktif STH'lerin rolünü ortaya koymaktadır. Bu kanıtları şu şekilde sıralayabiliriz. Akut interstisyel rejeksiyondaki hücrelerin büyük kısmı alloreaktif STH'dir. Bunun yanısıra alloreaktif STH'lerin klonlanması ile akut interstisyel rejeksiyon transferi yapılabilir. Sınıf I antijenleri taşıyan birçok hücre STH'ler ile lizise uğrarken aktive makrofajlar ve NK hücrelerin lizisine genellikle rezistans gösterirler.¹

Kronik rejeksiyon: Kronik rejeksiyon AR atağının ardından gelişebildiği gibi bazı olgularda AR epizodları görülmeden kronik rejeksiyon geliştiği izlenmektedir.^{19,23} Kronik rejeksiyonda fibrozisin açıklaması iki şekilde yapılabilir. Bunlardan biri aktive makrofajlardan salınan mesenşimal hücre büyüme faktörlerinin salgılanması (trombosit kökenli büyüme faktör gibi), diğeri hasarlı kan damarlarının neden olduğu kronik iskemiye yanıt olarak belirtilebilir. Trombosit kökenli büyüme faktörleri damar duvarlarında saptanmıştır.¹ Rekürrent AR olgularında direkt veya indirekt olarak sitokinlerin salınımı (İL-1, İL-6, TNF), kronik vasküler rejeksiyon ve transplant glomerülopatisi ile ilgili olabilir.⁷² Kalp transplantasyonlarında da lokal sitokinlerin salınımı ve sonrasında kronik rejeksiyon bulgularına ait kanıtlar bulunmuştur.^{17,28,33,45,85}

REJEKSİYON KLİNİĞİ

Rejeksiyon tabloları rejeksiyonun ortaya çıkış zamanına göre klinisyenlerce adlandırılmışlardır. Ancak patologlar ve klinisyenler arası bu adlandırma şekli ile ilgili olarak bir takım karışıklıklar söz konusudur. Genel olarak 3 tip rejeksiyon tablosu söz konusudur.

Hiperakut rejeksiyon: Transplantasyondan sonra ilk 3 gün içinde gelişir. Transplante b6brege kan akımı başlaması ile gelişir. Tip II hipersensitivite reaksiyonudur. Dolaşımında vericinin major kan grubu antijenlerine veya alloantijenlerine karşı 6nceden var olan antik6rlerin bulunması neden olur. Transplantasyon 6ncesi rutin tarama ve cross-match teknikler sayesinde bu komplikasyon oldukça azalmıştır. Operasyon sırasında bile tanınabilir.

Akut rejeksiyon: İsmının akut oluşuna rağmen transplantasyondan sonra herhangi bir zamanda gör6lebilir. Genellikle ilk 2 ay içinde sık olup daha sonra sıklığı azalır. Bazı araştırmacılar ilk 72 saatte gör6len AR olgularını akselere AR olarak adlandırır.

Klinik işaretleri ateş, allogreftte şişme, idrar vol6m6nde azalma ve protein6ri ile birlikte renal fonksiyonda hızlı bozulma olarak s6ylenebilir. H6cresel ve/veya sıvısal immunit6 rol oynayabilir.⁹⁹

Kronik rejeksiyon: Renal fonksiyonda yavaş ve ilerleyici bir azalma ile sonuçlanan bir durumdur.^{36,57,74,82} Herhangi bir zamanda transplantasyondan birkaç ay veya yıllar sonra gör6lebilir. Greft kaybının oldukça 6nemli nedenidir etkin tedavisi yoktur. Klinik olarak greft fonksiyonunda bozulma, protein6ri ve HT ile ortaya çıkar.

REJEKSİYON PATOLOJİSİ

B6brek allogreftleri h6cresel veya sıvısal immunitenin aktiflenmesi sonucunda 7eşitli rejeksiyon tablolarının ortaya çıkışıyla zedelenebilir. Ge7 dönemde ortaya çıkan renal yetmezlikte histolojik olarak akut bir tabloyla karşılaşmak m6mk6n olduğu gibi erken dönemde bozulan b6brek fonksiyonlarının zemininde kronik rejeksiyon histolojisi saptanabilir. Bu nedenle bir grup yazar kliniğe ait terimler yerine morfolojik terimlerin kullanılmasının daha doğru olacağını belirtmektedir. Bazı araştırmacılar lezyonun lokalizasyonuna g6re AR'u vask6ler ve interstisyel olarak tanımlamışlar, bazılarıda AR'u h6cresel ve sıvısal olarak ayırmışlardır. Bazı araştırmacılar da b6breğin farklı kompartmanlarında rejeksiyon bulgularını tanımlamışlardır. Ancak değişik kompartmanlarda g6zlenen rejeksiyonla ilgili olduğu belirtilen lezyonların bazı stabil fonksiyon g6steren allogreft b6breklerde de tanımlanması nedeniyle rejeksiyona has bulguların yeniden g6zden ge7irilmesi gerekmiştir. Banff ta (Kanada) 1991' de toplanan bir grup

renal patolog, nefroloji uzmanı ve transplantasyon cerrahı renal allogreftte rejeksiyonun histolojik tanısı için uluslararası kriterler ve isimlendirmeye yönelik bir sınıflandırmayı geliştirmek için çalışmalara başladılar. Bu çalışma 1993 yılında yayınlandı.⁹³ Banff klasifikasyonu şu anki en son sınıflamadır. Bundan önceki sınıflamaları Basel klasifikasyonu (1990)^{54,55}, Pardo-Mindan klasifikasyonu (1992)⁷⁰ ve diğer klasifikasyonlar^{7,10,14,15,35,38,64,80,90,107} olarak sayabiliriz. Diğerleri genel olarak Pardo-Mindan klasifikasyonuna benzer, ancak tamamı rejeksiyonun şiddeti için tanımlama içermez. Bu çalışmada kullanılan Banff klasifikasyonunu öncelikle tanımlayacağız. Daha sonra morfolojiye dayalı Basel klasifikasyonunu, son olarak da kısaca Pardo-Mindan klasifikasyonunu inceleyeceğiz.

BANFF KLASİFİKASYONU

Bu sınıflandırmada tübülit ve intimal arterit AR'u gösteren temel lezyonlar olarak kabul edilmektedir. Renal transplant rejeksiyonunda fokal veya diffüz MNH infiltrasyonunun iyi fonksiyon gösteren böbreklerde de bulunması nedeniyle kuşkulu bir lezyon olduğu ve greft sürveyinde interstisyel infiltrasyonunun ihmal edilebilir bir lezyon olduğu belirtilmiştir.^{6,9,66,88,92,93} Cy A kullanılan stabil olguların %80' ninde interstisyel infiltratlar bulunur ve infiltratlar %42' sinde diffüzdür.⁹ Bu nedenle rejeksiyon için spesifik bir işaret olarak kabul edilemez. İnterstisyel infiltrasyona tübülit eşlik ederse spesifik bir anlamı olabilir.³² Tübülleri infiltre eden lenfositlerin immun fenotiplenmesi daha sonra büyük bir spesifiklik getirebilir.^{20,22,23,24,25,39,44,86,94} İntimal arteritin akut rejeksiyondaki tanı koydurucu lezyon olduğu uzun zamandır bilinmektedir.^{6,14,15,54,70,90,93,107} Glomerülit klasifikasyonda kodlanmaya girmiş olmasına rağmen, rejeksiyondaki anlamı bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar transplantasyon sonrası ilk birkaç ayda kısa greft surveyi ile glomerülit birlikteliğini belirtmişlerdir.^{16,32,46,77,98}

Banff klasifikasyonu uluslararası bir standarda yönelik olarak lezyonları kısaca tanımlamaktadır (tablo 3).

Tablo 3: Banff klasifikasyonunda lezyonlar ve tanımlamaları.

ARTERİTİS

intimal (endotelialitis): Arterial subendotelial aralığın inflamasyonu ile intimal kalınlaşma. Minimal intimal yangısal hücre infiltrasyonundan, fibrin depozisyonu, trombositler, yangısal hücrelerle endotel nekrozuna kadar değişkenlik gösterebilir.

transmural: Media, medial düz kas hücrelerinin nekrozu, fibrin birikimi ve MNH-PNL de içeren tüm arterial duvarın hasarı ve inflamasyonu.

BORDERLINE (SINIR) DEĞİŞİKLİKLER; Değişiklikler rejeksiyona yorumlanabilir ancak nondiagnostiktir (orta derecede interstisyel MNH infiltrasyonu ve oldukça hafif tübülit).

DE NOVO GLOMERÜLONEFRİT; Allogreft alıcının orjinal hastalığına morfolojik olarak benzemeyen glomerülonefrit (transplant glomerülonefriti yada transplant glomerülopatisinden farklıdır).

HİPERAKUT REJEKSİYON; Önceden var olan antikorların oluşturduğu rejeksiyondur. Genellikle post transplant birinci saatte glomerülerde ve peritübüler kapillerlerde PNL birikimi ile karakterlidir. Sonradan endotel hasarı ve kapiller nekroz oluşur.

İSKEMİK GLOMERÜLOPATİ

akut: Glomerül kapillerlerinde kan toplanması ile genişleme ve glomerüler nekroz (hiperakut ve şiddetli akut rejeksiyonda olabilir).

geç: Glomerül kapiller duvarında kalınlaşma, buruşma ve ekstrakapiller fibrotik materyalle kollaps. Kronik vasküler rejeksiyonda diffüz arterial tıkanmanın sekeli olabilir.

REKÜRRENS; Morfolojik olarak alıcının orjinal hastalığına benzer greft lezyonları. Nativ böbrekte son dönem böbrek hastalığına sebep olan mekanizmaların devamının neden olduğu düşünülür. Örneğin diabetik glomerülopati, rekürren glomerülonefrit, amiloidoz...

TRANSMİSYON; Transplante edilen böbrekte transplantasyondan önce var olan lezyonların devamı (verici lezyonları), örneğin glomerülonefritler. Bu yanlışlıkla rekürrens kabul edilmemeli.

TRANSPLANTASYON GLOMERÜLOPATİSİ; Transplantın antijenlerinin neden olduğu glomerüler hasar.

Erken form (Glomerülitis): MNH'lerin endotel hücre şişmesi ile birlikte endokapiller birikimi.

Geç form (Kronik transplant glomerülopatisi): Mezenjial hücre proliferasyonu, periferik mezenjial interpozisyon ve bazen sellüler krescentler. Geç form genellikle belirgin proteinüri ve sıklıkla nefrotik görünüm ile birlikte. İskemik glomerüler değişiklikler, rekürrent glomerüler değişiklik ve transmute edilmiş glomerülonefritlerden ayrılmalıdır.

TÜBÜLİT; Tübüler epitelin lökositler özellikle lenfositler ile infiltrasyonu.

RENAL ALLOGREFT BİOPSİLERİ İÇİN TANI KATEGORİLERİ

Banff klasifikasyonunda renal allogreft biopsiler için 6 ana tanı grubu bulunmaktadır. Bu tanı grubunun sonuncusu "diğerleri" başlığı altında rejeksiyona bağlı olmayan ayırıcı tanıları içeren patolojileri kapsar.

Tablo 4: Banff klasifikasyonunda tanı başlıkları .

- 1) Normal
- 2) Hiperakut rejeksiyon
- 3) Borderline değişiklikler
- 4) Akut rejeksiyon
 - Grade I
 - Grade II
 - Grade III
- 5) Kronik allogreft nefropatisi
 - Grade I
 - Grade II
 - Grade III
- 6) Diğerleri (rejeksiyon dışında nedenlerle oluşan değişiklikler).

NOT: Birden fazla tanı konulabilir ve biopsi raporda numerik kodlarla tanımlanmalıdır. Tanı yalnızca patolojik değişikliklerle yapılmalı ve daha sonra klinik verilerle integre edilmelidir. Diğerleri kategorisi kapsamı ayırıcı tanıları başlığı altında verilmiştir.

RENAL BİOPSİ BULGULARININ TANIMLANMASI

Banff klasifikasyonu tanı koymadan önce biopside gözlenen tüm değişikliklerin morfolojik ve kantitatif olarak tanımlanmasını öngörmektedir. Bu bir çok yazarın akut ve kronik rejeksiyon yada diğer lezyonlarında böbreğin ayrı kompartmanlarında tanımladıkları bulguları morfolojik ve kantitatif olarak değerlendirmeyi sağlar. Bu bilgilerin ışığında rejeksiyon yada diğer lezyonların tanısı konulur ve raporlarda değişiklikler basitçe kodlanır.

Bu amaçla klasifikasyonda glomerül, tübül, interstisyum, arter ve arteriol lezyonları ve lezyonların şiddetinin kodlanması tanımlanmıştır. Borderline değişiklikler, AR ve rejeksiyona bağlı olmayan diğer değişiklikler için glomerüllerdeki (g), tübüllerdeki (t), interstisyumdaki (i), arterlerdeki (v) ve arteriollerdeki (ah) değişiklikler kodlanır. Kronik rejeksiyon, kronik Cy A nefrotoksisitesi, hipertansif vasküler hastalık ve kronik piyelonefrit ve/veya reflü biopside benzer morfolojilere neden olup bunlar arasında her zaman ayırıcı tanı yapılamayacağı için kronik allogreft nefropatisi (KAN) tanımlaması getirilmiştir. Bunun içinde glomerüllerdeki (cg), tübüllerdeki (ct), interstisyumdaki (ci), arterlerdeki (cv) değişiklikler kodlanır. Kantitatif olarak değerlendirmede lezyonların şiddeti 0, 1, 2, 3 olarak skorlanır. Biopside hem akut hem de kronik değişiklikler varsa akut ve kronik kodlar birlikte kullanılır.

AR için arter ve tübüler değişiklikler önemli iken, kronik rejeksiyon için sonradan oluşmuş fibröz intimal kalınlaşma ve kronik transplant glomerülopatisi önemli olarak belirtilmiştir.^{6,10,14,15,32,54,62,70,73,89,90, 107} Afferent arterioller nodüler hyalini kalınlaşma Cy A nefrotoksisitesi lehine bulgu olarak kodlamaya girmiştir.^{4,7,54,55,60,61,92,106}

Biopsi örneğinin yeterliliği raporda belirtilir. Bunun için kriterler tanımlanmıştır. Hazırlanacak kesit sayısı ve özel boyalar en az 7 lam olarak belirtilmiştir bunların 3'ü hematoksilen eozin, 3'ü Schiff'in periodik asidi (PAS) ve sonuncusu trikrom boyadır.

Biopsi yeterliliğinin değerlendirilmesi aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır.

Yetersiz	glomerül veya arterler yok
sınır	1-6 glomerül arterle birlikte
yeterli	7' den fazla glomerül arterle birlikte

Banff klasifikasyonunda akut ve kronik değişiklikler için kısaltmalar ve tanımlamaları aşağıdaki gibidir.

- **g** Erken tipte allogreft glomerülopatisi
- **i** İnterstitiyel MNH infiltrasyonu
- **t** Tübülit
- **v** İntimal arterit
- **ah** Afferent arterioller nodüler hyalini kalınlaşma

- **cg** Kronik transplant glomerülopatisi
- **ci** Sıklıkla MNH infiltrasyonu ile birlikte interstisyel fibrozis
- **ct** Tübüler atrofi ve kayıp
- **cv** Sonradan oluşmuş fibröz intimal kalınlaşma

Klasifikasyonda böbrek yapılarındaki değişiklikleri kantitatif olarak değerlendirmek için kriterler tanımlanmıştır. Bu şekilde standart bir rapor oluşması ve skora amaçlanmıştır.

Erken tipte allogreft glomerüliti endotelial şişme ile birlikte monositlerin ve lenfositlerin glomerül kapillerlerinde birikmesini anlatır bunun için kantitatif değerlendirme kriterleri.

- g0** glomerülit yok
- g1** glomerüllerin çok azında glomerülit
- g2** glomerüllerin %25-%75' inde segmental veya global glomerülit
- g3** glomerüllerin tamamı veya tamamına yakınında glomerülit

İnterstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu için kantitatif kriterler.

- i0** interstisyel infiltrasyon yok
- i1** %25' e kadar interstisyel infiltrasyon
- i2** %26-%50 interstisyel infiltrasyon
- i3** %50' den fazla interstisyel infiltrasyon

Tübülit için kantitatif kriterler.

- t0** tübüllerde MNH yok
- t1** tübüler kesitlerde veya 10 tübül epitel hücrelerine 1-4 MNH
- t2** tübüler kesitlerde veya 10 tübül epitel hücrelerine 5-10 MNH
- t3** tübüler kesitlerde veya 10 tübül epitel hücrelerine 11-∞ MNH

Arterioller hyalini kalınlaşma (PAS +) için kantitatif kriterler.

- ah0** hyalini kalınlaşma yok
- ah1** en az bir arteriöl kesitinde hafif-orta hyalini kalınlaşma
- ah2** birden fazla arteriöl kesitinde orta-şiddetli hyalini kalınlaşma
- ah3** birçok arteriölde şiddetli hyalini kalınlaşma

İntimal arterit için kantitatif kriterler.

- v0 arterit yok
- v1 en az bir arter kesitinde hafif-orta intimal arterit
- v2 birden fazla arter kesitinde orta-şiddetli intimal arterit
- v3 birçok arter kesitinde şiddetli intimal arterit ve/veya transmural arterit, fibrinoid değişiklik ve medial düz kas nekrozu, sıklıkla yamalı infarktüs ve interstisyel hemoraji ile birlikte

Banff klasifikasyonunda cg, cv, ci, ct gibi kronik değişikliklerin kodlamalarında lezyon şiddetini kodlamak için kriterler verilmemiştir. Sadece cv3 için lümenin tamamen obliterasyonu açıklanmıştır. Arter (cv) değişiklikleri v alt grubuna benzer olabileceği gibi belkide Pardo-Mindan'ın çalışmasında belirttiği kronik rejeksiyonda arterlerdeki luminal obliterasyonun derecesi gibi olabilir. İnterstisyum, tübüler, glomerüller ve tübüler değişikliklerde de g ve i kodlamalarında kullanılan kriterlere benzer bir uygulama yapılabilir.

BANFF KLASİFİKASYONUNDA REJEKSİYONLAR

HİPERAKUT REJEKSİYON

HAR patolojik bulguları ve özellikleri Pardo-Mindan klasifikasyonu ve Basel klasifikasyonundaki karşıtı ile aynı olduğu için burada üzerinde durulmamıştır.

BORDERLINE DEĞİŞİKLİKLER

Bu kategori intimal arterit olmadığında kullanılır fakat hafif veya orta derecede fokal MNH infiltrasyonu ve hafif tübülit bulunur (oldukça hafif rejeksiyon).

AKUT REJEKSİYON:

Banff şemasında AR tanısına ulaşabilmek için lezyonların özellikle tübül ve arterlerde olması gereklidir. Rejeksiyon şiddetinin ölçümünde tübüllerin lenfositlerle invazyon derecesi interstisyel infiltrasyonun yoğunluğu ve genişliğinden daha önemlidir. Normal fonksiyonlu veya ATN'lu hastaların protokol biopsilerinin analizinde çok hafif bir tübülit gözlenebilir.⁹² Hafif tübülit olgularında apoptotik tübüler hücrelerin lenfositlerden ayırıcı tanısı oldukça önemlidir. Lenfositlerin çevresinde boş bir halo bulunması ayırıcı yardımcı olur. İnterstisyel infiltrasyon rejeksiyon için spesifik olmasada bazı yazarlarca rejeksiyonun şiddetini

evrelemede kullanılması önerilmektedir. Bu tedaviye yanıtın göstergesi ile orantılı değildir. İnterstisyel infiltrasyon yamalı tarzda başladığı için gelişigüzel alınmış iğne biopsisinde örnekleme hatalarına yol açabileceği için infiltratın şiddetinin belirtilmesi yanıltıcı sonuçlara yol açabilir.

Banff klasifikasyonunda AR'ların derecelendirmesi ve kısaca histolojilerine bakacak olursak.

Grade I: Minimal AR borderline değişiklikler kategorisinden tübülitin kantitatif olarak daha şiddetli olması (t2) ile ayrılabilir. Buna anlamlı bir interstisyel infiltrat (i2, i3) eşlik eder. Tübülit PAS ile boyanmış kesitlerde daha iyi değerlendirilebilir. İntimal değişiklikler yoktur. Borderline değişiklikler ve hafif rejeksiyonun ayırıcı tanısı güç olabilir. Kesitte bir veya daha fazla arter varsa dikkatler bunun üzerinde kolayca toplanır ancak yüzlerce tübül kesitinde araştırmacılar farklı sahalarda konsantr olabilecekleri için derecelendirmede farklılıklar ortaya çıkabilir.

Grade II: Orta dereceli AR tübülitin şiddeti (t3) dahada artmıştır ve buna yine anlamlı interstisyel infiltrat eşlik eder (i2, i3) ve/veya hafif yada orta derecede intimal arterit bulunur. Grade II olgular grade I' den daha agressif seyrederek. Şayet steroide yanıt vermiyorsa bu olgularda daha güçlü tedavi uygulanmalıdır.

Grade III: Şiddetli AR agressiftir, arteritin derecesi bu tanı için önemlidir. Şiddetli intimal arterit, fibrinoid nekrozla veya nekrozsuz transmural arterit, medial düz kas hücrelerinin nekrozu bulunur. Nekrotizan vasküler değişiklikler rejeksiyonun irreversibl olduğunu gösterir ve genellikle nefrektomilerde saptanır. Yeni fokal infarktlar ve interstisyel hemorajinin bulunması başka bir kuşkulu neden yoksa grade III rejeksiyon lehine yorumlanmalıdır. Güçlü antirejeksiyon tedaviye rağmen olguların reverzibl olmama olasılığı bulunur, klinik gidiş rejeksiyonun geri dönmeyeceğini gösterene dek tedavi yapılmalıdır.

Birçok merkezde biopsi bulgularında saptanmasına rağmen klinik işaretler ortaya çıkıncaya kadar hastalar tedavi edilmemektedir. Gecikmiş allogreft fonksiyonu olan hastaların biopsisinde ATN, AR, Cy A nefrotoksitesi veya bunların kombinasyonu olabileceğinden hastaların biopsiye göre tanı konulup tedavisi gereklidir.

KRONİK ALLOGREFT NEFROPATİSİ

Kronik rejeksiyon sonradan oluşmuş fibröz intimal kalınlaşmanın varlığı saptandığında söz konusu olabilir.^{54,55,73,74} Birçok böbrekte gözlenen arterial, glomerüler, tübülo-interstisyel sklerotik değişiklikler kronik rejeksiyon sonucu gibi düşünülür. Ancak tüm bu morfolojik değişiklikler transmisyon, rekürrent hastalık, de novo gelişen glomerülonefritler, kronik Cy A nefrotoksitesisi, infeksiyonlar, piyelonefrit, reflü ve obstrüksiyon, rejeksiyon sonucunda ortaya çıkabilir. Bunların arasında biopsi ile ayırım her zaman yapılamayabilir.^{54,55} Bu nedenle KAN terimi Banff'ta ayrı bir tanı kategorisi olarak kronik rejeksiyonda dahil tümünü kapsar.

Banff klasifikasyonundada akut ve kronik rejeksiyon terimlerinin kullanımının değişmesi yönünde görüşler bulunmaktadır.

AYIRICI TANILAR

Banff klasifikasyonunda rejeksiyon dışı değişiklikler için ayırıcı tanılar ve bunlardaki değişiklikler özet olarak verilmiştir.

- 1) Post transplant lenfoproliferatif hastalık; Plazmositoid (genellikle atipik) hücrelerle diffüz interstisyel infiltrasyon. Glomerüllerde, tübüllerde ve damarlarda rejeksiyon işareti yoktur. (g0, i3, t0, v0)
- 2) Nonspesifik değişiklikler
 - Tübülit olmaksızın fokal interstisyel infiltrasyon (Borderline değişikliklerden ayırt etmek güç olabilir) (noduler infiltratlar, perivasküler infiltratlar)
 - Vasküler değişiklikler (endotelial reaktif değişiklikler, vakualizasyon, venülit)
- 3) Akut tübüler nekroz
 - Hücre kaybı, hücre nekrozu, rejenaratif değişiklikler, interstisyel ödem ve orta dereceli infiltrat, vasa rectada nükleuslu hücreler
- 4) Akut interstisyel nefrit (rejeksiyondan ayırt etmek güç olabilir)
 - Nötrofilik, Eozinofilik/allerjik veya MNH'lerle karakterli
- 5) Siklosporine bağlı değişiklikler, akut veya kronik
 - Tübüler izometrik vakuolizasyon, mikrokalsifikasyon, eozinofilik inklüzyon
 - Vasküler noduler hyalini afferent arterioler depozit, trombotik mikroanjyopati, oklüziv arterioler değişiklik, medial dejenerasyon

- İnterstisyel band veya yama şeklinde fibrozis
- Glomerüler skleroz veya iskemik kollaps, jukstaglomerüler aparat hiperplazisi.

6) Supkapsuler hasar (cerrahi)

7) Transplant öncesi akut endotel hasarı

8) Papiller nekroz

9) De novo glomerülonefrit

10) Rekürren hastalık (Glomerülonefritler, Fokal skleroz, DM, HÜS)

11) Transmisyon (nefroskleroz ve glomerüler hastalık)

12) Diğerleri

-Arter veya ven trombozu

-Viral enfeksiyon, CMV

-Obstrüksiyon ve reflü, limfozel, idrar sızması)

Banff klasifikasyonunda her merkezin kendi politikası olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu klasifikasyona göre histolojik bulgular, tanı ve tedaviye yaklaşım için kısa bir bilgi verilmiştir.

Banff klasifikasyonunda biopsi bulguları ve tanı ile tedaviye yaklaşım.

Biopsi bulguları

Normal, hafif değişiklikler var veya yangısal hücre infiltrasyonu var ama tübül invazyonu yok

Hafif tübülit var

Yaygın interstisyel yangısal infiltrasyon ve orta derecede tübülit var

Yaygın interstisyel infiltrasyon ve şiddetli tübülit var ve/veya hafif yada orta dereceli intimal arterit var

Şiddetli intimal arterit ve/veya yama tarzında infarktüs ve interstisyel hemoraji ile birlikte transmural arterit, fibrinoid değişiklik ve medial düz kas hücre nekrozu var

Önceki biopsilerde olmayan yeni başlamış hyalin arterioller kalınlaşma ve/veya tübüllerde aşırı izometrik vakuolizasyon, düz kas dejenerasyonu yada trombotik mikroanjiopati var

Tübül hücrelerde kayıp ve tübül nekroz ile rejeneratif değişiklikler var

İnterstisyel fibrozis, tübül atrofi (Sonradan oluşmuş arterlerde intimal fibröz kalınlaşma kronik rejeksiyonu destekler)

BANFF sınıflaması

Normal veya nonspesifik değişiklikler

Borderline değişiklikler

Hafif akut rejeksiyon (grade I)

Orta dereceli akut rejeksiyon (Grade II)

Şiddetli akut rejeksiyon (Grade III)

Siklosporin toksisitesi

Akut tübül nekroz

Kronik transplant nefropati

Klinik yaklaşım

Tedavi yok veya ayırıcı tanıya yönelik tedavi yap

Ayırıcı tanıya yönelik tedavi yada yok

Klinik bulgu varsa rejeksiyon tedavisi yap

Rejeksiyon tedavisi yap. steroide yanıt vermezse ALG / OKT 3 kullan

Klinik gidiş rejeksiyonun geri dönmeyeceğini gösterene dek rejeksiyon tedavisi yap. Daha sonra tedaviyi kes

Siklosporin dozunu azalt

İyileşmeyi bekle

İzle

BASEL KLASİFİKASYONU

Basel klasifikasyonu tamamıyla morfolojik bulgulara dayanan bir klasifikasyon sunmaktadır. Zamanla ilgili olarak tanımlanmış olan deyimlerin klinisyen ve patolog arasında problemlere neden olmasından dolayı akut ve kronik deyimlerinin kullanılması bırakılmıştır. Yazara göre morfolojik lezyonların kliniğe uyarlanması kolaydır.^{54,55}

Klinisyenin yaklaşımı ile histolojik bulguların uygunluğu değerlendirildiğinde aşağıdaki tablo ortaya çıkar.

Klinisyen

akut

kronik

Patolog

nekroz
eksüdasyon
proliferasyon
sellüler infiltrasyon

sklerosis
atrofi

Rejeksiyonda tanımlanan böbrek değişikliklerinin morfolojik görünüşleri bu klasifikasyonda daha ayrıntılı tanımlanmıştır. Rejeksiyonun böbreğin farklı komponentlerini tutabileceğinden yola çıkarak damarlarda vasküler rejeksiyon, glomerüllerde glomerüler rejeksiyon, tübülo-interstisyel yapılarda tübülo-interstisyel hücresel rejeksiyon (TİHR) bulguları tanımlanmıştır. Hiperakut ve akselere rejeksiyonun predominant vasküler koagülasyon ve/veya nekroz ile karakterli özel bir vasküler rejeksiyon formu olduğu belirtilmektedir.

VASKÜLER REJEKSİYON: Vasküler rejeksiyon primer olarak rejeksiyona bağlı arterial lezyondur ve transplant vaskülopatisi (TV) olarak adlandırılır. Basel terminolojisi klasik sınıflamalardan farklı olup damar lezyonları farklı alt başlıklar altında tanımlanmıştır (tablo 5).

Basel klasifikasyonunda genel olarak 0 dan 4 kadar olan bir derecelendirme sistemi bulunur. Derecelendirme Banff klasifikasyonuna benzer. TV'nde derece 3 ve 4 kötü prognozu gösterir .

Tablo 5: Basel terminolojisi ve eşanlamlıları.

Basel terminolojisi	Karşılık gelen rejeksiyon
Massif intravasküler koagulyasyonlu TV	hiperakut rejeksiyon humoral tipte vasküler rejeksiyon
Nekrotizan TV	akselere rejeksiyon humoral tipte vasküler rejeksiyon transmural arterit akut vasküler rejeksiyon
İnfiltratif/ proliferatif TV	akut vasküler rejeksiyon Akut (endo) vaskulit Akut (end) arterit intimal arterit - endoteliatis
Sklerozan TV	kronik rejeksiyon

Miks form/ Tekrarlayan TV

Masif intravasküler koagulyasyon ve vasküler immunoglobulin depozisyonu ile birlikte transplant vaskulopatisi: Bu deyim HAR'ın makroskopik ve mikroskopik bulgularını içermektedir.

Mikroskopik bulgular transplantasyon ile biopsi ve/veya nefrektomi arasında geçen zamana bağı olarak değişir. Nefrektomi materyalleri genellikle masif interstisyel hemoraji ile tamamen nekrotiktir. Tüm vasküler dallar (renal arterden dilate glomerüllere kadar) fibrin trombüsleri içerir. Damarlar glomerüller ve tübüller nekrotiktir. İnterstisyumda ve tübüllerde polimorf nüveli lokositlerle infiltrasyon yoğun olabilir.

Transplantasyon öncesi var olan intravasküler koagulyasyon, şok yada septiseminin neden olduğu intravasküler koagulyasyon genellikle glomerül kapillerlerinde sınırlıdır ve büyük arterleri etkilemez, böbreğin tamamen nekrozla sonuçlanmaz. Hemolitik üremik sendrom (HÜS) benzeri intravasküler koagulyasyonda glomerül ve arteriollerde sınırlıdır ve nadiren arterleri tutar. Bu olgularda kortikal nekroz olur ve tüm böbrekte hemorajik nekroz gelişmez. Genel olarak HÜS'ün intravasküler koagulyasyonu rejeksiyona nazaran daha yamalı tarzdadır.

Nekrotizan transplant vaskulopatisi: Arter duvarının çoğunlukla segmental nadirende transmural ve çepeçevre fibrinoid nekrozu ile karakterlidir. Daima sellüler infiltratlar, fibrin trombüsleri ve değişken intimal proliferasyon bulunan lezyonlar belirleyicidir.

Çok şiddetli olgularda masif intravasküler koagülasyonlu forma benzerdir. Birçok olguda lezyonlar yamasaldır. Biopside şiddetli etkilenmiş arterler ile daha az etkilenmiş veya etkilenmemiş arterler yan yana olabilir. Küçük arterlerde (arcuat ve interlober) mediada fokal fibrinoid nekroz görülür. Daha az sıklıkla tüm arter duvarı tutulmuştur. Damar duvarı nekrozu transmural yada sadece intimal olabilir ve media'nın iç parçasının tutulumu elastik membranda defektlere neden olur.

Endotel dökülmüş ve intima fibrin yada trombosit kümeleri ile kaplanmıştır. Şiddetli olgularda damar lümeni tamamıyla trombus ile tıkalı olabilir.

Glomerüller lezyonun şiddetine göre değişken lezyonlar gösterir. Olguların %30'unda transplant glomerülopatisi bulunur. Tübulo-interstisyel aralıkta %60 olguda diffüz veya fokal agresif interstisyel sellüler rejeksiyon bulunur.

Bazı özellikler arterleri morfolojik olarak değişmemiş yada arter içermeyen küçük biopsi örneklerinde saptanırsa transplant vaskülopatisi için patolojileri uyarıcı olmalıdır. Bunlar aşağıda verilmiştir.

Transplant vaskülopatisi için uyarıcı bulgular.

1. Transplant glomerüliti
2. İnterstisyel hemoraji
3. Yamalı şekilde tübüler nekroz
4. Tübüllerde masif protein depolanması
5. Siklosporin arteriolopatisinin işaretleri olmaksızın glomerül ve/veya arteriollerde trombosit / fibrin trombüsleri
6. Arter duvarında İgM, C₃ veya fibrin depozitleri.

Ayrıntı tanıda daha az problemle karşılaşılır. Morfoloji panarteritis nodozaya benzer ve ayırdedilemez.

İnfiltratif-proliferatif transplant vaskülopatisi: Endarteritis veya endovaskülitis olarak tanınır. İntimal sellüler infiltratlar bulunur ve mediada nekroz olmaksızın salt intimal proliferasyon ile karakterlidir.

Erken lezyonlar endotelde bulunur. Endotel hücreleri vakualizasyon, sitoplazmik şişme ve altındaki bazal membrandan yay benzeri ayrılma gösterir. Endotel hücrelerinin nükleusları genişlemiş, hiperkromatik ve hafif polimorfiktir. Endotel hücreleri ile yakın ilişkide olan lenfositler ve/veya monositler vardır. Bunlar aynı zamanda endotel hücrelerinin altındadırlar ve intimal tabakayı infiltre ederler. Sonuçta endotel nekroza uğrar ve intima soyulunca çoğunlukla küçük fibrin depozitleri bulunur. Daha sonra kollagen fibrilleri oluşur. Aynı zamanda myofibroblastlar rejenere endotel altında yeni ince bir media tabakası hazırlar. Bu artere soğan şeklinde bir görünüm kazandırır. Arteri çepeçevre tutar ve lamina elastika interna daima korunur. Media değişmez ve arterial lezyon fokaldır. Normal ve patolojik arterler yan yana olabilir.

Vasküler lezyonlara %20 transplant glomerüliti %10 transplant glomerülopatisi eşlik eder. Glomerüllerde %5 fokal segmental glomerüloskleroz bulunur. Değişik glomerüler lezyonlar olabilir, glomerüler kollaps oldukça yaygındır. İnterstisyel lezyonlar değişkendir. Yangısal infiltrasyon %60 olguda, fibrozis %50 olguda ve tübüler nekroz %5 olguda bulunur.

Ayırıcı tanı genellikle kolaydır. Ayırıcı tanıda renal tromboemboli ve ateroemboli veya HÜS'ün arter tutulumunda geç evre akla getirilmelidir. HÜS'ten ayırım güç hatta imkansız olabilir.

Sklerozan transplant vaskülopatisi: Bu form infiltratif-proliferatif transplant vaskülopatisinin son evresidir. Bir intimal fibrozis formudur.

Çoğunlukla konsantrik intimal fibrozis ile arter lümenleri daralmıştır. Eksentrik intimal fibrozis özellikle lamina elastikada defekt ile birlikte medial defektlerin üzerinde görülür. Arterlerin dallanma noktalarında intimal fibrozis yoğun olabilir. Kalınlaşmış intimada multipl elastik lameller olabilir. Endotel hücrelerinin nükleusu genişlemiş, hiperkromatik ve polimorfiktir. Endotelin altında hala bir veya iki tabakalı belirgin myofibroblast tabakası olabilir.

İntimal fibrozisin ayırıcı tanısında yaşa bağımlı intimal fibrozis, HT veya hiperlipidemiye bağımlı intimal fibrozis yada kontrakte böbreklerde görülen adaptif intimal fibrozis akla gelmelidir. Sıfır saat biopsilerdeki değişikliklerin saptanması ile geç biopsilerdeki değişikliklerde yeni gelişmiş intimal fibrozis tanısına ulaşılabilir. Arterioskleroz gelişimindeki bazı risk faktörleri bu tip vaskülopatinin gelişiminde rol oynayabilir.

Greftlerde arterioskleroz gelişimini sıvısal veya hücrel faktörler yanı sıra HT, hiperlipidemi, sigara gibi ateroskleroza uyarıcı faktörler, yaşlılık ve kontrakte böbreklerdeki adaptif intimal yanıtlarla endotel hasarı buna karşı intimal yanıt ve sonucunda intimal fibrozis olarak açıklayanlarda bulunmaktadır.^{36,43,57}

Miks form yada tekrarlayan transplant vaskülopati: Farklı gelişim evreleri biopside aynı zamanda bulunur. Buna bağımlı olarak görülen lezyonlara bağımlı bulgular değişkenlik gösterir.

GLOMERÜLER REJEKSİYON: Rejeksiyonun neden olduğu glomerüler lezyonlar anlaşılır. Bu lezyonların glomerülofritler, iskemik lezyonlar (kollaps veya fokal segmental glomerüloskleroz) ve Cy A'nın neden olduğu glomerüler lezyonlardan ayrımı gerekir.

Klasifikasyon Banff klasifikasyonuna benzer şekilde tanımlanmıştır. Basel klasifikasyonunda glomerüler rejeksiyon derecelendirmesi.

- | | |
|---|---|
| 0 | yok |
| 1 | bir glomerülde segmental lezyon veya glomerüllerin %10'unda |
| 2 | glomerüllerin %50'sine kadar etkilenme var |
| 3 | glomerüllerin %75'ine kadar etkilenme var |
| 4 | glomerüllerin %75'inden fazla etkilenme var |

Basel klasifikasyonda transplant glomerüliti ve glomerülopatisinin patogenezinin vasküler rejeksiyona benzer olduğunu söylenmektedir. Banff klasifikasyonunda histolojik kodlaması yapılmasına rağmen bunun rejeksiyon ile ilişkisi belirtilmemiştir. Bazı araştırmacılar transplant sonrası kısa survey olduğunu belirtmişlerse de rejeksiyonla ilgili kesin önemi bilinmemektedir.^{16,24,46,54,66,77,98} Ancak CMV gelişiminde rol oynamaz.^{32,78,98}

Transplant glomerüliti: Dilate glomerül kapillerlerinde MNH'lerin artışı ile karakterlidir.

Bir çok olguda fokal ve segmental bir lezyondur. Etkilenen alanda glomerüller yumak hafifçe dilate ve MNL'ler ile doludur. Köpük hücresi ve birkaç polimorf olabilir. Etkilenen alanda eritrositler bulunmaz. Bazen fibrin ve/veya protein depozitleri MNH'ler ve bazal membran boyunca görülür.

Çok şiddetli olgularda mezenjiolizis olabilir. Erken dönemde mezenjial hücrelerde nekroz ve matrikste dağılma bulunur daha sonra çok şişmiş proliferen hücreler (mezenjial hücreler ve/veya monositler) bunun yerini alır. Bunların arasında PAS + materyalin oluşturduğu düzensiz ağ bulunur. Sonunda etkilenen alanda skleroze nodül görülür.

Transplant glomerülitli olguların %70'inde vasküler rejeksiyonun farklı formları, %50'sinden fazlasında agresif interstisyel rejeksiyon bulunur.

İmmunhistolojik bulgular sıklıkla fokal ve segmentaldir. Oldukça yaygın olarak glomerüllerde İg M, C₃, fibrin ile diğer immunglobülinler bulunur.

Transplant glomerülopatisi: Glomerüller lezyonlar periferik glomerül bazal membranında kalınlaşma ve duplikasyon ile mezenjial matrikste artmadır.⁵⁸

Glomerüller genişlemiştir ve Bowman mesafesini doldurur. En belirgin lezyon periferik glomerül bazal membranında kalınlaşmadır. İlerlemiş birçok olguda bazal membranda çiftleşme görülür. Başlangıçta bazal membran değişikliklerine mezenjial matriks eşlik etmez, sonradan artar. İleri evrelerde segmental skleroz idiopatik formdan ayırtedilemez.

Glomerülopatili olguların yaklaşık yarısında vasküler rejeksiyon vardır, üçte birinde agresif interstisyel rejeksiyon bulunur.

İmmunhistolojik bulgular glomerülden glomerüle ve segmentlere göre farklılık gösterir.

Glomerülit ve glomerülopatinin ayırıcı tanısında ışık mikroskopi yanısıra immunhistoloji ve EM büyük önem taşır. Glomerülopatilerden ayırıcı olarak diffüz ve global immün globülin depozisyonu (İgG, İgA) önemlidir. Cy A'e bağlı glomerüller lezyonlar ile HÜS rekürrensi arasında ayırıcı tanı yapmak imkansız olabilir. Bu

durumda rejeksiyon varsa transplant glomerüliti veya glomerülopatisi, şiddetli Cy A'le birliktelik gösteren arteriolopati varsa Cy A glomerülopatisi veya HÜS temel hastalık ise rekürrens lehine düşünülmesi uygun olacaktır.

Glomerüler anomalileri tanımak ve daha iyi anlaşılmasını sağlamak için birçok klinik ve kliniko-patolojik çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

TÜBÜLO-İTERSTİSYEL HÜCRESEL REJEKSİYON:
MNH'ler çoğunlukla, lenfosit ve histiositlerin tübulo-interstisyel aralığı infiltrasyonudur. Banff'tan farklı olarak tübüler ve interstisyel lezyonlar birlikte tanımlanır ve derecelendirme yine 0 ile 4 arasındadır. Derecelendirmede tübülitin genişliği ve hücresel infiltratın yoğunluğu göz önüne alınır. Tübülitin varlığı ve yokluğuna göre de agresif non-agresif olarak adlandırılır.

Basel klasifikasyonunda tübulo-interstisyel rejeksiyon adlandırılması farklıdır. Değişik formlar tanımlanmıştır. Bunlar aşağıdaki gibidir.

- Diffüz agresif TİHR
- Fokal agresif TİHR
- Minimal fokal agresif TİHR
- Non-agresif TİHR

Hücre aracılıklı immün yanıtın bir prototipi olarak kabul edilmektedir.

Mikroskobik olarak iki bulgu karakterize eder. Ödem ve değişken genişlikte temelde lenfo-histiositik infiltrat. Tübüller birbirinden ödematöz sıvı ile ayrılmıştır; peritübüler kapillerler dilatedir ve çok sayıda lenfosit ile monosit içerirler. İnfiltratı oluşturan hücreler kapillerlerden interstisyuma ekstravaze olur ancak endotel hücrelerinde ve bazal membranlarında hasar yoktur. İnterstisyel hemoraji bu nedenle TİHR'nin özelliği değildir. İnterstisyumdaki infiltrattan hücreler tübüler bazal membranı geçer ve tübüler epitel altına veya hücreler arasına geçer (tübülit, emperipolesis). Bir çok olguda tübülit nekrozuda içeren tübüler hücre hasarına neden olur. Tübüler bazal membran salim kalır ve rejenerasyona olanak sağlar. Hücre infiltratları içindeki tübüller aynı derecede etkilenmez. Distal tübüllerde proksimaller kadar etkilenebilir. Çok şiddetli olgularda tübülleri ve tübüler epitel hücreleri ayırt etmek güç olabilir.

Non-agressif TİHR'de hücrel infiltratlar genellikle periglomerüler alanlarda ve orta çaplı arterlerin adventisiasında ve kortikomedüller bileşkededir.

Vasküler rejeksiyonun eşlik etmediği pür olgularda glomerüllerde kapiller lümende dolaşımdaki MNH'ler dışında değişiklik yoktur. Bu kapillerlerin açık olması ile transplant glomerülitinden ayrılır. Hücrelerin büyük kısmı lenfositir bunu monosit ve plazma hücreleri izler. Ek olarak eozinofiller olabilir. PNL'ler nadirdir. Olduklarında nekrotik hücreler içeren tübül lümenlerindedirler. Çok sayıda PNL TİHR tanısıyla bağdaşmaz. Hücre kompozisyonuna göre farklı alt gruplar ayırt edilebilir.

İnterstisyel hücrel rejeksiyon ve eşlik eden lezyonlar. Diffüz veya fokal agressif forma sıklıkla vasküler rejeksiyon eşlik eder (sıklıkla infiltratif-proliferatif daha az nekrotizan tip). Transplant glomerüliti oldukça yaygındır. Diffüz interstisyel fibrozis sıklıkla görülür. Minimal agressif TİHR tamamen nonspesifiktir. Nonagressif TİHR olgularında çizgili formda interstisyel fibrozis, Cy A arteriolopatisi, glomerülonefritler, fokal segmental glomerüloskleroz ve arterioler hyalinozisin varlığı özellikle araştırılmalıdır.

PARDO-MİNDAN KLASİFİKASYONU

Pardo-Mindan klasifikasyonu diğer klasik klasifikasyonlara benzer. Farklılığı rejeksiyonların derecelendirmesi için kriterler içermesidir. Bu klasifikasyonda AR vasküler ve interstisyel olarak iki alt grupta incelenir. Transplant glomerüliti başlığı olmayıp transplant glomerülopatisi 3 evreli olarak tanımlanmıştır.

HİPERAKUT REJEKSİYON: Banff klasifikasyonu ile aynı özellikleri taşır morfolojik ve histopatolojik özellikleri Basel klasifikasyonunda tanımlanan masif intravasküler koagülasyon ve vasküler immunglobülin depozisyonlu transplant vaskulopatisi ile idantiktir.

AKUT REJEKSİYON: Pardo-Mindan klasifikasyonu ve diğer klasik sınıflamalar AR'u iki grupta inceler. Vasküler ve interstisyel rejeksiyon. Bu sınıflamadaki farklılık hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üçer derecenin tanımlanmasıdır.

Akut vasküler rejeksiyon: Akut vasküler rejeksiyonda klasik olarak tariflenen bulgular Basel klasifikasyonunda tariflenen nekrotizan transplant vaskülopatisi ile infiltratif-proliferatif transplant vaskülopatisinin özelliklerini taşır.

Akut interstisyel rejeksiyon: Cy A kullanan alıcılarda en sık görülen rejeksiyon formudur. Episodlar ilk 3 ay içinde siktir. Bu rejeksiyon tipi hücre aracılıklı immun yanıtlara örnek olarak verilmiştir. Tip IV immun yanıtı gösterir. Humoral immun yanıtlarda inflamasyon ve doku hasarından sorumlu olabilir.

Makroskopik ve mikroskopik özellikler Basel klasifikasyonunda diffüz agresif TİHR ile benzerlik gösterir

KRONİK REJEKSİYON: Mikroskopik bulgular sklerozan ve infiltratif-proliferatif tip ile benzerlik gösterir şekilde tanımlanmıştır. Lezyonun derecelendirmesinde lümenin obliterasyonu ile lümen çapı karşılaştırılır.

TRANSPLANT GLOMERÜLOPATİSİ: Kronik rejeksiyonla birliktelik gösteren karakteristik glomerüler lezyon olarak tanımlanır.^{46,59} Uzun süreli allogreft ve isogreftlerde çok yaygın glomerüler lezyondur. İnsidensi yazarlara göre %9 ile %33 arasında değişir. Pardo-Mindan klasifikasyonunda glomerüler rejeksiyon ve iskeminin transplant glomerülopatisini oluşturduğunun söylenirken Banff ve Basel'de ise sadece glomerüler rejeksiyonun etiolojide rol oynadığı belirtilir.

SİKLOSPORİN NEFROTOKSİSİTESİ

Renal transplantasyon olgularında immunosupressif ajan olarak Cy A'in kullanılmaya başlaması ile renal allogreft biopsisinin morfolojik görünümünü değiştiren bir takım bulgular biopsiye yansımaya başladı. Aynı zamanda ilacın oluşturduğu nefrotoksisite tablosunun klinik olarak rejeksiyon bulgularını andırması sonucunda, dikkatler ilacın oluşturduğu lezyonlar ile rejeksiyonun ayırıcı tanısı üzerinde toplandı. 2,4,7,9,13,16,39,40,52,53,54,55,60,61,65,66,70,89,92,93,96,99,100,106 Gelecekte kullanımı yaygınlaşabilecek Cy A'dan daha güçlü bir diğer immunsüpresan ilaç olan FK 506 da da Cy A'ya benzer böbrek değişiklikleri tanımlanmaktadır. ⁸¹

Cy A selektif olarak lenfosit alt gruplarının fonksiyonunu düzenler. Temelde YTH'lerin fonksiyonunu inhibe eder. Bu etki İL 2 ve diğer lenfokinlerin sentezinin ve salgılamasının blokajı ile olur. Bunun dışında lenfositler üzerinde başka etkisi yoktur.

Cy A nefrotoksisitesi doza bağımlı olup, bunu düzenleyen faktörler bireysel farklılıkları ve çeşitli ek risk faktörlerini kapsar. Cy A nefrotoksisitesi bireysel duyarlılığı olanlarda veya ek risk faktörleri olanlarda düşük doz ve kan düzeyi ile saptanabilir. ^{52,54,70}

Cy A'e bağlı değişiklikler fonksiyonel değişiklikler ve morfolojik değişiklikler olarak belirtilebilir. Fonksiyonel değişikliklerde böbrekte biopsi bulgusu yokken morfolojik toksisitede değişik bulgular saptanabilir. Yüksek doz ve düzeylerde fonksiyonel değişikliklerin üzerine yapısal toksisite eklenir. Yapısal toksisite tübülopati veya mikroanjiopati ile bunların klinik sekellerinden oluşur. Fonksiyonel toksisite ve tübülopati reverzibl iken, mikroanjiopati irreverzibl hasar ile sonuçlanabilir.

Siklosporin A nefrotoksisitesine bağlı biopsi değişiklikleri.

- 1) Fonksiyonel toksisite
- 2) Oligüri-anüri ile akut renal yetmezlik
- 3) Tübülopati
- 4) Mikroanjiopati ve tübülo-interstisyel lezyonlar

Fonksiyonel toksisite: Terapötik kan düzeyi ve dozlarla olabilir. Klinikte hafif kreatinin artışı, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve tübüler disfonksiyona ait bulgular olabilir. Sistemik biopsilerde fonksiyonel toksisite olgularında biopsi temelde normaldir veya peritübüler konjesyon bulunur. Tamm-Horsfall protein kastlarının sayısı artmış olabilir.

Cy A' nin oluşturduğu renal yetmezliğin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Renal damarların özellikle afferent arteriolün selektif vazokonstriksiyonunun buna neden olabileceği düşünülmektedir.

Oligüri-anüri ile akut renal yetmezlik: Cy A kullanımı ile oligüri-anürili akut renal yetmezlik (ATN) transplantasyondan hemen sonra böbrek greft fonksiyonunda gecikme yada daha sonraki zamanlarda ortaya çıkabilir. Cy A'ya bağlı fonksiyonel toksisitenin özel bir formu olarak düşünülür.

Cy A kullanılan alıcılarda gelişen ATN Cy A için özgün herhangi bir karakteristik morfolojik görünüme sahip değildir.^{54,92} Cy A'nın damar değişiklikleri varsa ilaca bağlanabilir. Az veya çok şiddetli yaygın tübüler nekroz, tübüler dilatasyon ve rejenerasyona, ödem ve Tamm-Horsfall protein kastlarında artış eşlik edebilir. Çok miktarda kalsifiye ve nekrotik hücre lümene dökülür.

İki-üç haftalık uzamış oligüri-anüri olgularında diffüz interstisyel fibrozis gelişir. Tübüller birbirlerinden aşırı kollagen ve ödem ile ayrılır. ATN işaretleri olabilir ancak rejeksiyon bulgusu yoktur.

Tübülopati: Klinik bulgular fonksiyonel toksisite bulgularından farklı değildir.

Histolojik incelemede küçük büyütmede az veya çok normal yapı izlenir. Tübülopatinin ışık mikroskopik tanısı oldukça güçtür, histolojik teknikler ve kalite önemlidir.^{4,54} Morfolojik lezyonlar dev mitokondriye karşılık gelen tübüler epitel hücrelerinde inklüzyon cisimleri, izometrik tübüler vakuolizasyon ve mikrokalsifikasyon olarak söylenebilir. Dev mitokondriler için Kromotrop Anilin Mavisi (CAB) mikrokalsifikasyonlar içinde Von Kossa özel boya yöntemleri önerilmektedir.^{4,54} Vasküler ve glomerüler lezyonlar olmaksızın bu bulgular birlikte veya tek tek bulunabilir. Bu lezyonların üçü bir arada olduğunda özellikle karakteristik olmasına rağmen spesifik lezyon

olarak tanımlanmazlar.^{4,16,54} Bunlar tek başlarına birçok patoloji ile birlikte olabilirler.

Tübülopatinin morfolojik özellikleri yalnızca biopsi ile değil ince iğne aspirasyon sitolojisi ve idrar sitolojisinde saptanabilir.^{29,31,54,101}

Tübülopati toksik Cy A düzeyleri sonucunda gelişir, serum düzeyinin genellikle 200 ng/ml' in üzerinde olması beklenir.

Mikroanjiopati ve tübülo-interstisyel lezyonlar: Renal fonksiyonda yavaş bozulma ve HT oldukça önemli klinik işaretlerdir. Glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akımı azalır. Kreatinin klirensi ve inülin klirensi etkilenmemiş nefronların kapasitesiyle kompanze edilmesinden dolayı erken glomerül kaybını göstermede yeterince spesifik değildir. Serum kreatininde artış erken semptom değildir. Proteinüri hafiftir veya yoktur.

Morfoloji: Vasküler lezyonlar temelde arteriollerde bulunur. Bunlar aşağıya doğru glomerüllere ve yukarı doğru dallanma noktalarına doğru ilerleyebilir. İnterstisyel ve glomerüler lezyonlar arteriollerin tutulmasından sonra gelişir. Glomerüller ve tübülo-interstisyel yapılar tek tek veya birlikte etkilenmiş olabilir.

Siklosporin A'ya bağlı mikroanjiopatik lezyonlar şu şekilde gruplanabilir.

- 1) Cy A ile birlikte mikroanjiopati
 - a) Cy A ile birlikte arteriolopati (erken, trombotik, tipik formlar)
 - b) Cy A ile birlikte glomerülopati
- 2) Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis (band tarzında)

Cy A ile birlikte arteriolopati: Değişik formları vardır.

Erken form: Vakualizasyon, inklüzyon cisimleri, endotel veya düz kas tek hücre nekrozu ve sıklıkla düz kas hücrelerinde berrak transformasyon erken minor bulgular olarak verilebilir. Dev vakuoller ve berrak transformasyon dışındakilerin ışık mikroskopik tanısı oldukça güçtür

Trombotik lezyonlar: Arterioller ve/veya glomerüler fibrin veya trombosit trombüsleri vardır. Bunlar genellikle birkaç arteriol veya glomerülü etkiler. Nadiren tüm arterioller veya glomerüller etkilenir. Tanı amaçlı biopsilerin %3'ünde fibrin trombüsleri bulunmuştur.^{4,54} İlk

dört haftadaki rutin biopsilerde trombüsler %26 oranında bulunmuş olup olguların %25-50'sinde Cy A arteriolopatisi saptanmıştır.^{4,54,65}

Tipik Cy A ile birlikte arteriolopati: İki formda gözlenir.
4,52,53,54,66,92,106

I) Sirküler nodüler protein depozitleri: Bunlar arterioler duvarda saptanır ve vasküler lümeni daraltır bazende lümeni tıkayabilir. Sıklıkla protein depozitleri inci kolye veya peçete halkası gibi görünür arterioler hyalinozis veya nekrozise oldukça benzer.

Bu lezyon Banff klasifikasyonunda arterioler hyalini kalınlaşma (ah) altında sınıflandırılmaktadır. Önceki negatif biopsi veya baz biopsi olduğunda Cy A nefrotoksisitesine işaret edebileceği belirtilmektedir. Şayet önceki biopsiler yoksa daha az tanısal değere sahiptir. Verici böbreğinde HT veya yaşla ilgili olarak olabileceği gibi, alıcıda gelişen HT veya DM sonucunda Cy A nefrotoksisitesinden farklı olarak gelişebilir. Erken evrelerde morfolojileri biraz farklı görünsede geç dönemde bunların ışık mikroskobik ayrımı güç yada imkansızdır.

II) İntimada mukoid kalınlaşma: Oldukça nadir olup damar lümeni daralması ile sonuçlanır. Bu değişiklik HÜS ve AR'da da tanımlanmıştır.

CyA dozu azaltıldıktan veya kesildikten sonra tekrar biopsilerde arteriolopati ya tamamen lümeni tıkayacak şekilde ilerler yada damar tekrar eski halini alır.^{7,14,54,60,61,101}

Arteriollerde İg M ve C3 depozitleri İF incelemede saptanabilir.

Cy A ile birlikte glomerülopati: Morfolojik paternler değişiktir^{65,96,106}.

I) Fibrin veya trombosit trombüsleri

II) Glomerülün vasküler kutbunda trombotik-proliferatif lezyon

III) Hemolitik üremik sendrom benzeri lezyon

IV) Mezenjiolizis

V) Fokal segmental glomerüloskleroz

VI) Siklosporin A ile birlikte glomerolopati deyiminin içine almadığı diğer lezyonlar; glomerüler kollaps, obsolesans ve bowman kapsül yaprağında kalınlaşma ve tabakalılılaşma

İlk beş lezyon genellikle fokal olup Cy A arteriolopatisinin bulunduğu arteriollerin beslediği glomerüllerde gözlenir. Bu bulgu ayırıcı tanıda yardımcı olur. Glomerüler lezyonların glomerülofritlerden ayırımı İF inceleme ve hastanın son dönem böbrek hastalığı nedeninin bilinmesi ile yapılabilir. Cy A glomerülopatisi olan olgularda non spesifik İgM ve C3 birikimleri olabilir⁵⁵.

Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis (band tarzında): Düzensiz tübüler atrofi foküsleri ve band tarzında interstisyel fibrozis formu renal kortekste gözlenir. Atrofik tübüller çoğunlukla bazal membran kalınlaşması gösterirse bazen incelmeye olabilir. Diğer alanlarda tübüller normaldir, fibrotik alanlarda seyrek mononükleer hücre olabilir.

Cy A'nın mikroanjiopatik lezyonlarının özgünlüğü: Damarlar, glomerüller, tübüller ve interstisyumdaki tüm bu lezyonlar nonspesifiktir. Arteriolopati HT, DM, ile karışabilir ve trombotik mikroanjiopatideki arteriolopatiye oldukça benzerdir. Primer hastalığı HÜS ve fokal segmental glomerüloskleroz olan olgularda glomerülopatinin ayırımı güç veya imkansız olabilir. Rejeksiyonun evresine göre Cy A'nın oluşturduğu lezyonların rejeksiyondan ayırımı oldukça güç olabilir.² Cy A nefrotoksisitesindeki MNH infiltrasyonu ile rejeksiyondaki MNH infiltrasyonu karşılaştırıldığında YTH'lerin STH'lere oranını farklı olarak tanımlanmıştır. Rejeksiyonda STH'ler daha çoktur.^{40,66}

Cy A ile ilgili lezyonların sıklığı çeşitli merkezlerin renal biopsi uygulama politikaları nedeniyle farklıdır. Diffüz fibrozis ile akut renal yetmezlik %0-19, tübüler toksisite %9-16, band tarzında interstisyel fibrozis %5-30, Cy A ile birliktelik gösteren arteriolopati %5-27 oranında olmak üzere 4 farklı merkez tarafından tanımlanmıştır^{52,54}. Herhangi bir nedenle biopsi yapılan olguların %50 sinde, önemli rejeksiyon bulguları bulunan böbreklerinde %20' sinde ek olarak Cy A'ya bağlı değişiklikler belirtilmektedir⁵².

GLOMERÜLONEFRİTLER

Herhangi bir glomerüler hastalık alıcıda tekrarlayabilir veya de novo ortaya çıkabilir. Rekürrensler aşağıdaki gibi özetlenebilir.

Anti glomerüler bazal membran hastalığı (anti-GBM): Rekürrent anti-GBM hastalığı olan hastalar klinik veya histolojik akut glomerülonefrit tanıtları olmaksızın anti-GBM antikolarla pozitif immün fleuresans verirler. Alport sendromlu hastalarda yapılan transplantasyonlarda anti-GBM hastalığı ortaya çıkabilir. Bu olgularda bazal membrana karşı antikolar sonradan ortaya çıkar.

Membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN): Tip I MPGN daha çok son dönem böbrek hastalığına neden olmasına rağmen tip II (%70) den daha az (%30) rekürrens yapar. Transplant glomerülitisinden ayırıcı tanısı zor olabilir.

Fokal glomerüloskleroz: Rekürrens insidansı %40 ve etkilenen hastaların %20 sinde greft yetmezliği görülür.

Membranoz glomerülonefrit: Oldukça nadirdir.

İgA nefropatisi: Rekürrens oranı yaklaşık %50 olup nadiren greft yetmezliğine yol açar.

Sistemik lupus eritematozus: İmmün kompleks hastalıkların prototipi olmasına rağmen rekürrens oranı oldukça nadirdir.

Diğerleri: HÜS yaygın olmayan bir durum olmasına rağmen ayırıcı tanıda sorun yaratır. Amiloidoz, sistinoz, oksaloz ve gut diğer rekürrent hastalıklardır.

De novo hastalıkların rekürrent hastalıklardan ayrımı hastaların (alıcı ve verici) iyi araştırılmış olması ile mümkündür. Bir çok durumda hastalar son dönemde saptandıklarından primer glomerülonefritleri ortaya konamaz ve daha sonra rekürrens ve de novo ayırıcı tanısı imkansızlaşır.⁸⁷ Yaygın olarak görülenler de novo hastalıklar idiopatik membranoz glomerülonefrit, Anti-GBM hastalığı ve serum hastalığı tipi reaksiyonlardır.⁷⁰ Bunlar hastaların tedavileri ile ilişkili olabilir. Bunların dışındada diğer glomerülonefritler kendiliğinden gelişebilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kliniko-patolojik çalışmada anabilim dalımızda 1988 sonu ile 1994 başı arasında incelenmiş olan transplante böbreklere ait biopsi ve nefrektomi materyallerinin son sınıflamalar ışığında tekrar değerlendirilmesi ve sonrasında histopatolojik tanı ile klinik gidişin korelasyonunun araştırılması planlandı.

Bu amaçla anabilim dalımızdaki üniversitemiz Organ Nakli Merkezinin uyguladığı transplantasyonlara ait materyallerle, daha az sayıda, transplantasyonu merkez dışında yapılmış ancak izlemleri sırasında merkezimize başvurmuş olgulara ait materyaller tekrar incelendi.

Renal transplantlarla ilgili olarak son sınıflama olan Banff klasifikasyonuna⁹³ göre biopsi materyalleri tekrar değerlendirildi. Biopsi materyallerinin morfolojik bulguları klasifikasyona göre kodlanarak tanıları kondu. Nefrektomi materyallerinde tanı yanısıra bulguların böbrekteki yaygınlığı araştırıldı. Bu materyallerin İF bulguları ilk raporlarından saptanarak değerlendirildi.

Biopsi materyallerinde Banff klasifikasyonunda belirtilen 7 kesitin incelenmesi amaçlandı ve buna göre olgulara yeni kesit ve boyalar uygulandı. Ancak bazı olgularda bloklardan yeni kesit sağlanamaması nedeniyle farklılıklar olmak üzere enaz 4 kesit incelendi. Hematoksilen eozin yanısıra kesitlere PAS ve Masson trikrom boyaları uygulandı. Bazı olgularda bunlara ek olarak Von Kossa, methenamine silver, fosfo tungustik asit hematoksilen (PTAH) ve elastik-Van Gieson boyaları da uygulandı.

Olgulara Banff klasifikasyonuna göre tanı konulup rejeksiyon bulguları olan ve olmayan olgular saptandı. AR bulguları olan olguların histolojik derecelendirmeleri yapıldı. Rejeksiyon bulguları taşımayan olgular yine klasifikasyonda tanımlandığı gibi normal, sınır değişiklikler ve ayırıcı tanıları açısından değerlendirildi. Olguların ikisi dışında 0 saat veya temel biopsi olmadığı için arterioller değişiklikler (PAS (+) hyalinozis ve protein depozitleri) olgularda siklosporin nefrotoksitesisi lehine değişiklikler olarak yorumlandı.

Hastanın biopsiye kadar geçen zaman içindeki klinik gidişi vericinin özellikleri ve alıcının primer hastalığına ait bilgileri kapsayan ve biopsi ile tedavideki değişiklikleride içeren örnek transplant formu (tablo 6) hazırlandı. Daha sonra tüm hastaların klinik izlemelerini çıkarmak üzere dosyaları gözden geçirildi. Biopsi zamanı, uygulanan tedavi ve olguların klinik gidişi ile izlemde olan olguların Mart 1994'deki son durumları araştırıldı. Olgularda rejeksiyon nedeniyle pulse steroid, ATG veya OKT 3 kullanımı yada Cy A dozu azaltılması gibi tedavi değişiklikleri ile daha sonraki kreatinin düzeylerinin değişmesi ile tedaviye yanıt incelenerek biopsideki bulgular ve klinik arası korelasyon değerlendirildi. Olgularda kreatinin düzeyinin normale düşmesi pozitif yanıt, bunun önceki düzeyin altında ancak normalin üzerinde kalması parsiyel yanıt, kreatinin değerlerinin artması yanıtı kabul edildi. Bazı olgulardaki tedaviden sonra yavaş oluşan yanıt geç yanıt olarak değerlendirildi. Olguların Organ Nakli Merkezindeki izlem kartları da tarandı. İzlemde olan olgular halen merkeze kontrole gelen yeterli böbrek fonksiyonu olan hastalardı, izlemden çıkan olgular kartları doldurulmayan dialize dönmüş, eks olmuş yada merkeze kontrole gelmeyen hastaları kapsamaktaydı. İzlem dışı kalmış olgulara ait ayrıntılı bilgi kartlardan sağlanamadı.

ADI SOYADI : YAŞI : DOĞUM YERİ :
 TRANSPLANT İZLEM NO : BİOPSİ TARİHİ : BİOPSİ NO :

BİOPSİ ENDİKASYONU: 1) 0 Saat biopsi
 2) Tanı-----> Klinik ön tanı a) AR
 3) Rutin (Check up) b) CR
 4) Otopsi c) Cy A Tok.
 5) Nefrektomi d) Diğer
 e) Yok

İMMUNOSUPRESYON:

Temel: OKT3 Steroid Azotiopürin Cy A ATG / ALG (proflaksi)

Biopsi öncesi acil rejeksiyon tedavi: Yok Var
 OKT 3 Steroid ATG / ALG İrradiasyon Plazmaferez

Hasta haftadır immunosupresyon almıyor.
 Hasta haftadır siklosporin A almıyor.
 Hemodializ Evet Hayır

Biopsi sonrası tedavi: Rejeksiyon tedavisi -----> Steroid
 ATG / ALG

Cy A azaltıldı
 Değişmedi

BİOPSİ	TA	KREATİ	OLİGÜRİ	PRO.ÜRİ	KanCy A		
ÖNCESİ							
GÜNÜ							
SONRASI							

KLİNİK TANI VE SORULAR

TRANSPLANT SAYISI : 1 2 3 4 5 TRANSPLANT TARİHİ:

DONÖR YAŞI SEKS

KADAVRA Ölüm nedeni Travma Diğer

CANLI AKRABALIK Değil Akriba

ALICI DOKU TİPİ A B DR Kan grubu

DONÖR DOKU TİPİ A B DR Kan grubu

ALICI KAN TRANSFÜZYONU VAR YOK

ALICI BÖBREK TEMEL HASTALIK

..... KESİN MUHTEMEL OLANAKLI

RENAL BİOPSİ VAR YOK

TRANSPLANT RİSKİ VAR YOK

1. HAFTADA YETERLİ TRANSPLANT FONKSİYONU VAR YOK

Tablo 6: Transplant biopsisi için örnek ön bilgi formu.

BULGULAR

Çalışmada 56 olguya ait anabilim dalımıza gelen 72 materyal incelendi. Organ Nakli Merkezimizde 1988 yılından itibaren transplantasyon yapılmaktadır. Merkezde 1994 başına kadar yapılan 181 transplantasyon olgusunun 45'ine (%24.86) ait 6'sı nefrektomi (%13.33) olmak üzere 58 (%80.56) materyal anabilim dalımıza gelmişti. Merkez dışında transplantasyon yapılan 3 biopsisi ve nefrektomisi olan bir hasta ile 10 olguya ait toplam 14 (%19.44) materyal anabilim dalımızda incelenmişti. Organ Nakli Merkezi dışındaki hastaların takipleri ve vericilerine ait bilgiler Organ Nakli Merkezinin kendi olgularında olduğu kadar sağlıklı olarak elde edilemedi. Bu olguların takipleri, verici özellikleri ve transplantasyon zamanları ile ilgili bilgiler dosyalarda detaylı olarak bulunamadı.

Tüm olguların biopsileri, yaş, verici ve materyale ait özellikler, iğne biopsilerindeki Banff klasifikasyonuna göre histolojik bulguları, materyalin alınış zamanı, patoloji ön bilgi formlarındaki tanıları, hastaya AR için tedavi uygulanıp uygulanmadığı ve yanıtı, Cy A dozu azaltılması ve yanıtı, histolojik tanısı ve hastanın biopsi sonrası izlem ve tedavi sonrası izlemde erken dönemde eksitus olduğu bilinen hastalar tabloda verilmiştir (tablo 7).

Tablo 7'de kullanılan kısaltmalar: S: sıra, N: hasta numarası, Y: yaş, C: cinsiyet, E: erkek, K: kadın, D: verici, C: canlı, K: kadavra, B: biopsi, i: yeterli iğne biopsi, is: sınır yeterlilikte iğne biopsisi, iy: yetersiz iğne biopsisi, aç: açık biopsi, ne: nefrektomi, n: nekroz, G: glomerülit, İ: interstisyel MNH infiltrasyonu, T: tübülit, V: vaskülit, A: arterioller hyalinozis, CG: kronik transplant glomerülopatisi, CT: tübüler atrofi ve kayıp, CV: intimal fibrozis, GÜN: materyalin transplantasyondan sonra alınış zamanı, AR: akut rejeksiyon, KR: kronik rejeksiyon, ENF: enfeksiyon, RV: renal ven, CMV: sitomegalo virüs, ATN: akut tübüler nekroz, FSG: fokal segmental glomerüloskleroz, HAR: hiper akut rejeksiyon, TE: tedavi, Ö: biopsi öncesi tedavi, +: AR için pulse steroid yada diğer tedaviler, c: Cy A doz azaltılması, Y: tedaviye yanıt, +: var, -: yok, p. parsiyel yanıt, g: geç yanıt, eks: eksitus.

Tablo 7, 48. ve 49. sayfalarda verilmiştir.

S	H	Y	C	D	B	G	I	T	V	A	CG	CI	CT	CV	GÜN	KLİNİK ÖN TANI	TE	Y	TANI	İZLEM EKS	NEF
1	1	30	K	K	ne	0	3	2	3	0	2	2	2	0	180	AR, RENAL ARTER TIKANMASI	Ö+	-	AR III+NEKROZ	EKS 22	22
2	1														22	-	-	AR III+NEKROZ	EKS 22		
3	2	29	K	C	ne	0	3	2	3	0	2	2	2	0	180	-	Ö+	p	AR+KAN	EKS 676	676
4	2														676	REJEKSİYON			KAN	EKS 676	
5	3	25	E	C	ne	0	3	3	2	0	0	0	0	0	20	ENF, ATN, TROMBOZ, HEMATOM			AR II		
6	4	18	K	C	is	0	1	2	0	1	0	0	0	0	102	KR	-		AR I		
7	5	51	E	C	i	0	0	0	0	0	3	2	2	1	527	KR	-		KAN		
8	6	21	E	C	iy	0	3	3	2	0	0	0	0	0	500	AR, CyA	c	+	YETERSİZ	İZLEM 1454	
9	7	31	E	C	i	0	2	1	0	1	0	0	0	0	41	AR	Ö+,-	+	AR II		
10	8	38	E	C	i	0	2	1	0	1	0	0	0	0	367	AR, REKÜRRENS	+	p	SINIR+CyA		
11	8				iy	0	3	3	2	0	0	0	0	0	447	AR	+	-	YETERSİZ		
12	9	21	E	K	iy	0	2	1	0	2	0	0	0	0	436	AR, CyA	+	p	YETERSİZ		
13	10	37	E	C	i	0	2	1	0	2	0	0	0	0	258	KR, REFLÜ	c	-	SINIR+CyA		
14	11	38	E	K	i	0	0	0	1	3	2	2	2	2	228	KR, CyA	Ö+	-	AR+KAN+CyA		
15	12	39	E	C	i	0	0	0	0	2	2	2	1	1	90	AR, REKÜRRENS	-	-	KAN-GN		
16	13	35	E	C	i	0	0	0	0	0	3	1	1	0	975	KR, REKÜRRENS, AR	+	-	KAN		
17	14	35	E	K	is	2	2	2	0	0	0	0	0	0	385	AR, CyA	c	-	AR I		160
18	15	30	E	C	is	1	1	1	0	1	0	0	0	0	5	RV TROMBOZU	-	-	SINIR		160
19	15				aç	0	3	3	2	0	0	0	0	0	21	AR,	-	-	AR III+NEKROZ		
20	15				ne	0	3	3	2	0	0	0	0	0	160	RV TROMBOZU	-	-	AR III		
21	16	47	E	C	i	1	1	1	3	0	0	0	0	0	44	AR	Ö+	+	AR II	EKS 74	
22	17	20	E	K	iy	0	3	2	0	0	0	0	0	0	162	AR, CyA	-	-	YETERSİZ		
23	18	24	E	C	is	0	1	1	0	0	0	0	0	0	367	AR	Ö+	-	SINIR		
24	19	33	E	C	iy	0	3	2	0	0	0	0	0	0	14	AR, CyA	+	-	YETERSİZ		
25	19				is	0	3	2	0	0	0	0	0	0	68	AR	Ö+	-	AR III+NEKROZ		
26	20	30	E	C	is	0	1	0	0	0	0	0	0	0	870	KR	-	-	DIĞER-NONSP	İZLEM 1189	
27	21	32	E	C	i	1	3	2	0	1	0	0	0	0	98		+	p	AR I		
28	22	20	K	C	i	0	0	0	0	1	0	0	0	0	650	AR, KR	+	-	NORMAL		
29	23	20	K	C	i	0	1	3	2	0	0	0	0	0	325	AR, CMV	Ö+	p	AR II	EKS 400	
30	24	17	E	C	is	0	2	3	0	0	0	0	0	0	525		Ö+,-	-	AR II	EKS 535	
31	25	8	E	C	iy	0	3	3	2	0	0	0	0	0	50	AR	-	-	YETERSİZ		
32	25				iy	0	3	3	2	0	0	0	0	0	110	AR, ATN	-	-	YETERSİZ	EKS 110	
33	26	50	E	K	is	0	1	1	0	0	0	0	0	0	460	AR	+	-	SINIR	İZLEM 840	
34	27	26	E	C	i	0	2	1	0	0	0	0	0	0	54	KR, CyA	Ö+,-	+	AR I	İZLEM 765	
35	28	59	K	C	i	0	0	0	0	2	1	2	1	0	292	FSG	-	-	KAN+CyA	İZLEM 738	
36	29	23	E	C	i	0	0	0	0	2	1	2	1	0	18		Ö+	-	AR III+NEKROZ		18

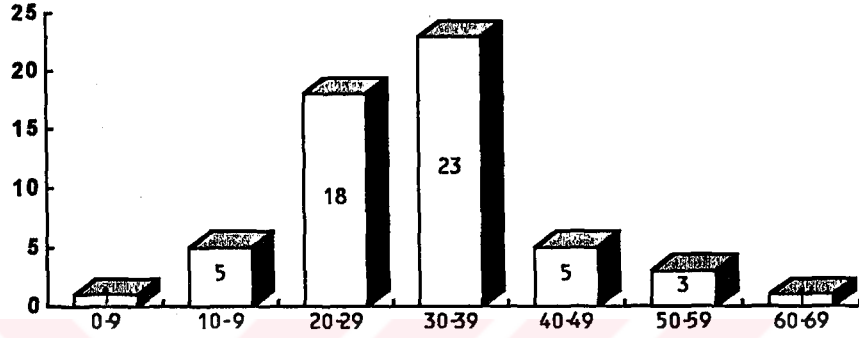
Tablo 7/i: Tüm olgulara ait genel özellikler

S	H	Y	C	D	B	G	I	T	V	A	CG	Cl	CT	CV	GÜN	KLİNİK ON TANI	TE	Y	TANI	İZLEM EKS	NEF
37	29				aç	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18	HAR	+	-	AR III+NEKROZ		18
38	29				ne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	18		+	-	AR III		
39	30	47	E	C	i	0	1	0	0	0	0	0	0	0	41		Ö+	-	DiĞER-HÜS	EKS 48	
40	31	30	K	C	is	1	3	3	3	0	0	0	0	0	50	AR	Ö+,-	+	AR III		
41	31				is	0	1	1	0	1	3	2	2	3	70	AR	-	-	AR+KAN+CyA		
42	32	43	K	K	iv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0 saat		0	-	YETERSİZ		
43	32				i	0	1	1	0	3	0	0	0	1	53		-	-	SINIR VERİCİ	EKS 53	
44	33	40	E	K	i	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0 saat		0	-	DiĞER-VERİCİ		
45	33				i	0	1	1	0	3	0	1	1	1	270	KR, Cy A, REKÜRRENS	+	-	SINIR VERİCİ	İZLEM 490	
46	34	30	E	C	is	0	1	2	1	1	0	0	0	0	9	AR, Cy A	+	P	AR II		
47	35	33	K	C	i	0	1	1	0	2	0	0	0	0	233	AR	+	-	SINIR+Cy A	İZLEM 475	
48	36	30	E	C	i	3	1	3	3	0	0	0	0	0	203	KR	+	P	AR III	EKS 213	
49	37	20	E	C	aç	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	AR	+	g	AR II	İZLEM 402	
50	38	23	E	C	i	1	1	1	0	0	0	0	0	0	134	REKÜRRENS	-	-	SINIR	İZLEM 365	
51	39	32	E	C	aç	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	AR	-	-	AR II	İZLEM 340	
52	40	12	E	C	i	0	0	0	0	0	0	0	0	0	144	AR, KR, REKÜRRENS	-	-	NORMAL	İZLEM 317	
53	41	37	E	C	is	0	1	1	0	1	0	0	0	0	74	KR	Öc,+	-,+	SINIR Cy A	EKS 174	960
54	42	24	K	C	aç	-	-	-	-	-	-	-	-	-	947		-	-	AR+KAN		
55	42				ne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	960		-	-	AR+KAN		
56	43	20	E	C	i	0	1	2	0	1	0	1	0	1	56	AR	c,+	-,+	AR I+Cy A	İZLEM 160	
57	44	18	K	C	i	0	0	1	1	0	1	2	2	2	730	Cy A	+	P	AR+KAN		1080
58	44				i	0	0	1	0	2	1	2	2	1	750	AR NEKAHATI	-	-	KAN+Cy A		1080
59	44				i	2	0	0	0	2	1	3	3	2	810	AR	+	P	KAN+Cy A		1080
60	44				ne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1080	KR	-	-	AR+KAN		
61	45	29	E	C	i	0	0	0	1	1	3	3	3	3	1460	KR	-	-	AR+KAN		
62	46	24	E	C	iv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	90	AR	-	-	YETERSİZ		
63	47	61	E	K	is	1	2	1	0	0	1	1	1	0	4015	KR	-	-	KAN		
64	48	30	E	-	ne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	900	NON FONKSİYONE BÖBREK	-	-	AR+KAN		
65	49	37	E	C	i	0	2	2	1	3	2	2	2	1	1280	AR, KR, REKÜRRENS	-	-	AR+KAN+Cy A		
66	50	34	E	C	is	n	n	n	n	n	n	n	n	n	1520	AR, AV TROMBOZ	Ö+	-	AR III+NEKROZ		
67	51	38	K	C	ne	-	-	-	-	-	-	-	-	-	120		-	-	AR III		
68	52	35	E	C	i	2	1	2	1	0	0	0	0	0	64	KR	Ö+	-	AR II		
69	53	25	E	-	is	0	0	1	0	0	0	2	2	1	1630	KR	Ö+	-	KAN		
70	54	45	E	K	i	0	0	0	0	1	0	1	1	0	410	AR, KR,	c	+	KAN+Cy A	İZLEM 504	
71	55	23	E	C	i	0	0	0	0	0	0	1	0	1	233		Ö+,-	-	DiĞER VERİCİ	İZLEM 286	
72	56	14	E	C	i	0	2	2	0	0	0	0	0	0	24		Ö+,-	P	AR I	İZLEM 173	

Tablo 7/2: Tüm olgulara ait genel özellikler

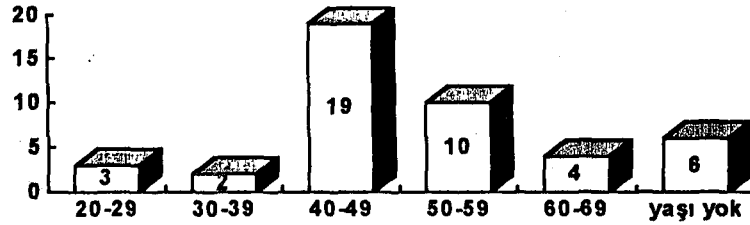
Olguların 44'ü erkek (%78.57), 12'si kadındı (%21.43). Vericilerin 44'ünün canlı (%81.48), 10'unun kadavra (%18.52) olduğu saptandı. İki olgunun vericisi belirlenemedi. Olguların büyük kısmı 20-39 yaş arasındaydı. Yaş dağılımları grafikte verilmiştir (Grafik 1).

Grafik 1: Materyali incelenen transplantasyon olgularının yaş dağılımları



Canlı vericilerin 38'inin yaşı bilinirken 6'sının yaşı saptanamadı. Vericilerin büyük kısmı (%86.84) 40 yaşın üzerindeki kişilerden oluşmaktaydı. Kadavra vericilerin biri 19 diğeri 20 yaşındaydı, diğerlerinin yaşları saptanamadı. Vericisi bilinmeyen 2 olgunun yaşları da saptanamadı (Grafik 2).

Grafik 2: Canlı vericilerin yaş dağılımı



Olgularda transplantasyonun yapılışı ile biopsi veya nefrektomi materyallerinin anabilim dalımıza geliş zamanlarına baktığımızda, büyük kısmının ilk yıl içinde alınmış olduğunu saptadık. Materyallerin transplantasyondan ne kadar süre sonra alındığının dağılımı tabloda verilmiştir (tablo 8).

Tablo 8: Materyallerin alınış zamanlarının değerlendirilmesi.

Zaman	İğne Biopsi	Açık biopsi	Nefrektomi	Toplam
0 saat	2	-	-	2
1. ayda	6	4	3	13
3. ayda	14	-	-	14
6. ayda	7	-	2	9
1.yılda	8	-	-	8
1.5 yılda	10	-	-	10
2 yılda	2	-	1	3
3 yılda	4	1	3	8
4 yılda	2	-	-	2
4 yıl sonrası	3	-	-	3

Bir olguya biopsi sonrası kanama komplikasyonu nedeniyle nefrektomi uygulanmıştı (%1.72).

Tüm materyallerin dağılımı: İncelenen 72 materyalin 9'u nefrektomi, 5'i açık biopsi, 58'i ise iğne biopsisiydi.

Tüm materyallerin histopatolojik tanıları: Olguların histolojik tanılarının dağılımı 27 olgu AR, 10 olgu AR ve KAN, 10 olgu KAN, 6 olgu sınır değişiklikler, 4 olgu Cy A ve sınır değişiklikler, 4 olgu diğerleri kategorisi, 2 olgu normal biopsi, 9 olgu yetersiz biopsi şeklindeydi. Diğerleri tanısı başlığı altında 2 olguda vericiye bağlı değişiklikler, 1 olguda nonspesifik değişiklikler, 1 olgudada HÜS benzeri ayırıcı tanısı yapılamayan patolojik lezyon yer almaktaydı. Sınır değişiklik tanısı alan 2 biopside de vericiye bağlı değişiklik vardı. Vericiye bağlı değişiklikler 0 saat biopside de saptanmıştı.

İğne biopsilerin yeterlilikleri ve histolojileri: İğne biopsilerine Banff klasifikasyonu uygulandığı için biopsilerin yeterlilikleri verilen kriterlere göre değerlendirildi. Biopsilerden 9 tanesi (%15.52) glomerül ve arter içermediği için Banff klasifikasyonuna göre yetersiz bulunmuştur. Materyallerin 15'i (%25.86) ise 7'den az glomerüle sahip olduğundan sınır yeterliliktedir. Yeterli olan iğne biopsilerinin sayısı 34 (%58.62) idi. Yetersiz biopsilere histolojik tanı konmadı ve derecelendirme yapılmadı.

Banff klasifikasyonuna göre 34 yeterli iğne biopsisinin tanıları 11'i AR, 5'i AR ve KAN, 7'si KAN, 2'si normal, 3'ü Cy A ve sınır değişiklikler, 3'ü sınır değişiklikler, 3'ü diğerleri şeklindeydi. Sınır değişikliklerin ikisinde ve diğerleri kategorisinin ikisinde vericiye bağlı değişiklikler bulunuyordu. Cy A' ya bağlı arter değişiklikleri 1 AR olgusu, 2 AR ve KAN olgusu ile 4 KAN olgusunda da vardı.

Yeterli biopsilerin %32.35'i AR tanısı aldı. KAN zemininde AR olgularıda AR grubuna dahil edilirse bu oran %47.05'e ulaşıyordu.

Banff klasifikasyonuna göre sınır yeterlilikte bulunan 15 iğne biopsisinin tanılarının dağılımı 7'si AR, biri AR ve KAN, 2'si KAN, 3'ü sınır değişiklikler, biri Cy A ve sınır değişiklikler, biride diğerleri kategorisinden nonspesifik değişiklikler şeklindeydi. Cy A'ya bağlı arter değişiklikleri AR ve KAN tanısı alan bir olguda da vardı.

Sınır yeterlilikteki iğne biopsilerinde AR tanıları %46.66 idi. KAN zemininde AR olgularıda dahil edilirse bu oran %53.33'e ulaşmakta idi.

Tüm tanı için yeterli iğne biopsilerininin %36.73'ünde AR tanısı kondu. KAN zeminindeki AR olguları ile bu oran %48.98'e ulaşıyordu. Olguların %18.36'sı KAN tanısı aldı. Vericiye bağlı değişiklikler biopsilerin %8.16'sında saptandı.

İğne biopsilerinde AR, KAN zemininde AR, ve KAN tanılı olguların tanı alma zamanlarına baktığımızda AR olgularının genelde ilk üç ayda (%72.22), KAN olgularının 6 aydan sonra (%90) tanı aldığını gördük.

Tablo 9: İğne biopsilerinde tanı zamanlarının dağılımı.

Zaman	AR	AR+KAN	KAN
1. ayda	4	-	-
3. ayda	9	1	1
6. ayda	1	2	-
1.yılda	2	-	2
1.5 yılda	-	-	1
2 yılda	1	1	2
3 yılda	-	1	1
4 yılda	1	1	-
4 yıl sonrası	-	-	2

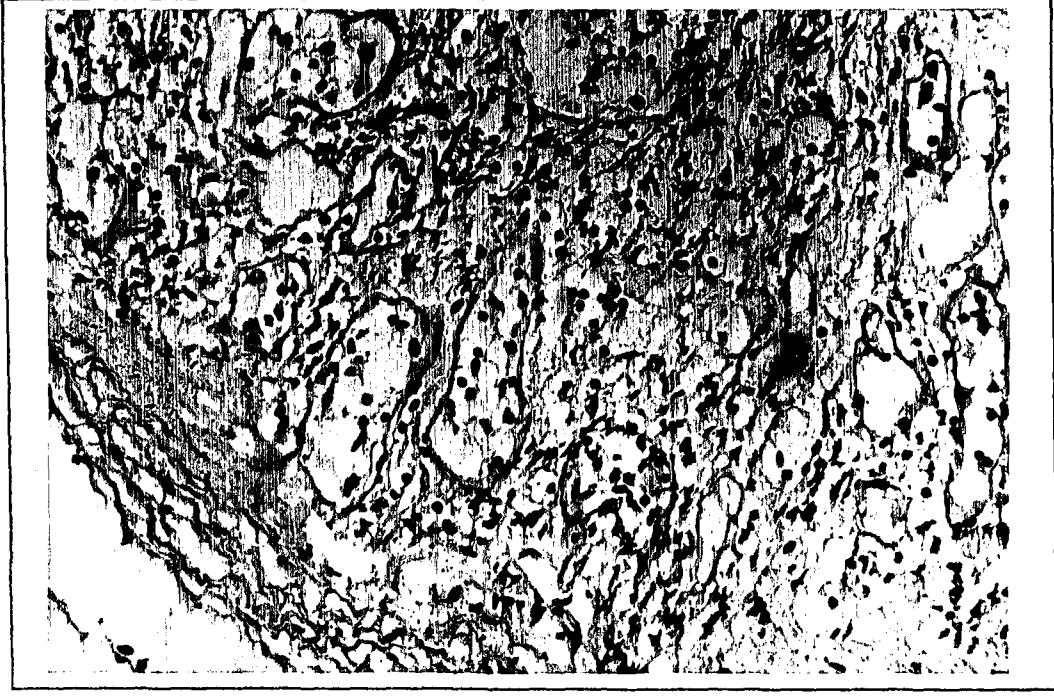
Minimal AR: Yeterli biopsilerde 4 olgu bu tanıyı aldı (olgu 21, 27, 43, 56). Genelde interstisyel infiltrat ve tübülit orta dereceliydi. Olgu 43'te arterioler değişiklikte bunlara eşlik ediyordu. Sınır yeterlilikteki 2 biopside minimal AR saptandı. (olgu 4, 14) (resim 1).

Orta dereceli AR: Yeterli biopsilerde 4 olgu bu tanıyı aldı (olgu 7, 16, 23, 52). Olguların hepsinde vasküler bulgular vardı (resim 3, 4). Olgu 7, 16, 52'de glomerülitte bulunuyordu. İnterstisyel infiltrat değişiklik gösteriyordu. Olgu 52'de tübülit hafifti. Sınır yeterlilikteki biopsilerin ikisinde orta dereceli AR saptandı (olgu 24, 34). Olgu 34 te vasküler değişiklikler, olgu 24'te tübülit belirgindi.

Şiddetli AR: Yeterli biopsili üç olgu bu tanıyı aldı (olgu 1, 29, 36). Olgu 36'da glomerülitte olmak üzere vasküler ve tübüler değişiklikler vardı (resim 2). Olgu 1 ve 29'da iskemik parankim nekroz olması ile şiddetli AR tanısı kondu. Sınır yeterlilikteki üç olgu (olgu 19, 31, 50) bu tanıyı aldı. Olgu 31'de vaskülit yanısıra glomerülitte vardı. Diğer iki olgudada iskemik parankim nekrozu ile tanı kondu. Olgu 31'in üç hafta sonraki rebiopsisinde kronik rejeksiyondaki damar değişiklikleri saptandı (resim 5, 6). Olgu 19'un daha önceki biopsisi yetersizdi. Ancak glomerülit ve interstisyel PNL infiltrasyonu dikkat çekiciydi.

AR, KAN zemininde: Yeterli olguların beşinde (olgu 2, 11, 44, 45, 49) ve sınır yeterlilikteki olguların birinde (olgu 31) KAN değişikliklerine ek olarak AR ile ilişkili bulgular saptandı (resim 7, 8). Olgu 31'de sklerozan damar değişiklikleri ile kronik rejeksiyon, fibrinoid nekroz ve hemoraji ile AR vardı.

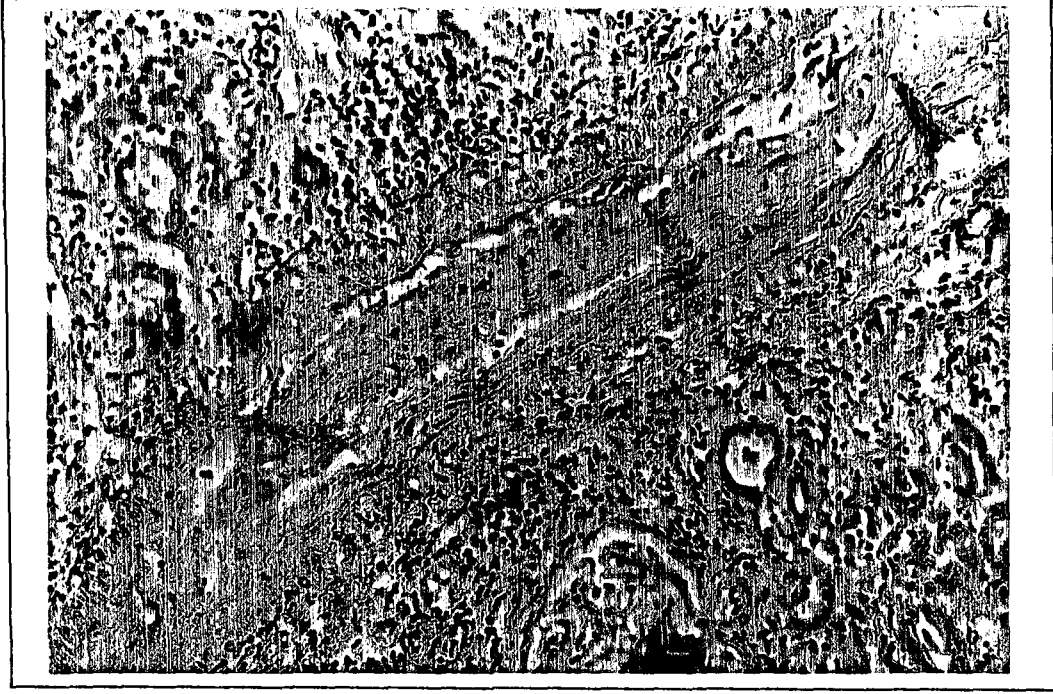
KAN: Yeterli 6 olgunun 7 biopsisinde KAN tanısı kondu (olgu 5, 12, 13, 28, 44, 54) interstisyel fibrozis tübüler atrofi ve MNH infiltrasyonu yanısıra glomerüller değişiklikler bulunuyordu. Glomerüller değişiklikler olgu 5, 12, 13, 28 ve 44'de saptandı. Olgu 44'ün biopsilerinin birinde glomerülitte vardı. KAN olgularının dördünde Cy A arteriolopatisi de vardı (olgu 12, 28, 44, 54). Bir olguda krescentlerle karakterli glomerüller dikkati çekti (olgu 12). Bu olgudaki değişiklik KAN bulguları da taşıdığından bu grupta değerlendirildi. Bu olguda glomerüller İF bulguları İgG, İgM, C1q ve C3 birikimi şeklindeydi. Ancak olgunun klinik eski lezyonu bilinmiyordu.



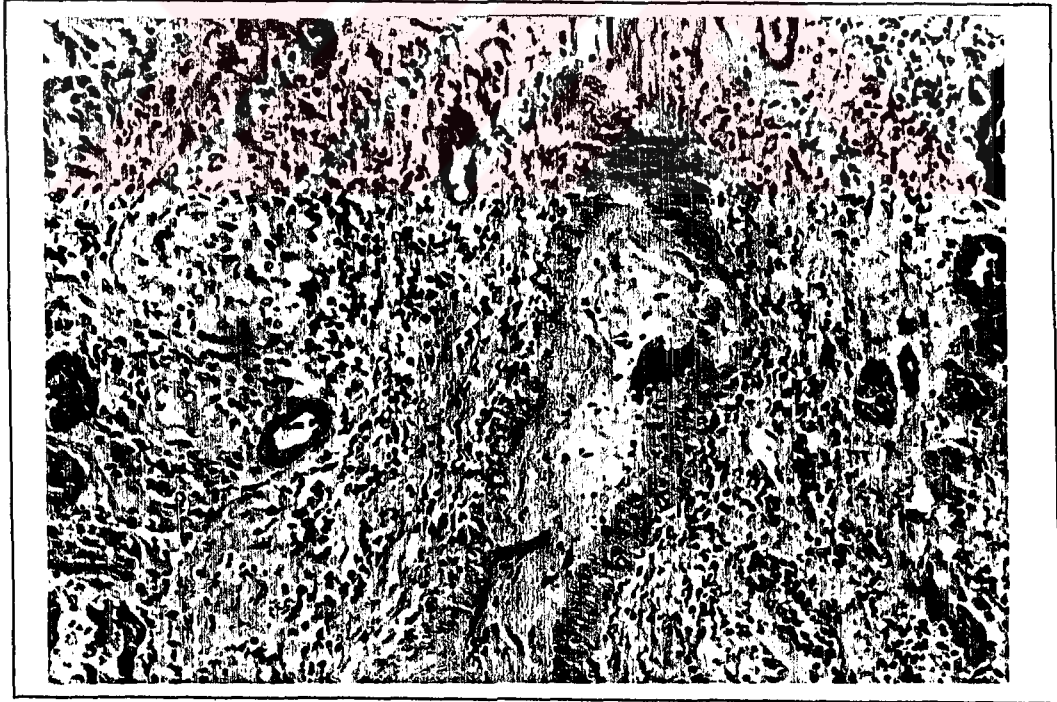
Resim 1: AR olgusunda orta dereceli tübülit (olgu 14, PAS X 400).



Resim 2: Tübülit, arterit ve glomerülit ile AR olgusu (olgu 36, PAS X 400).



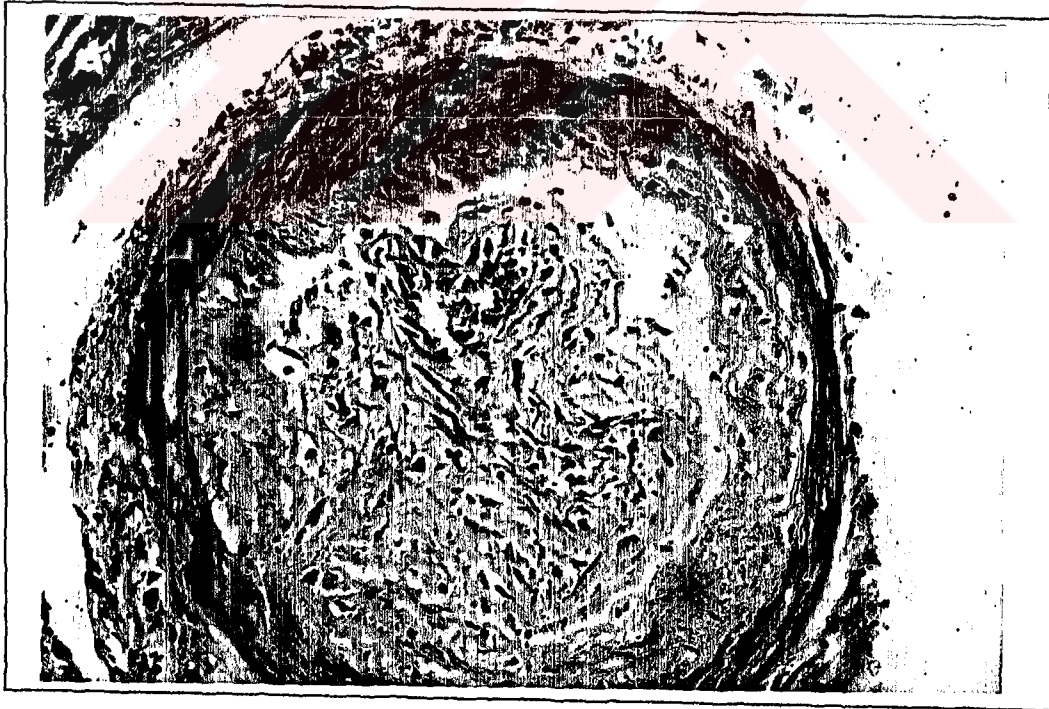
Resim 3: Arter duvarında miksoid kalınlaşma ve duvarda yangısal hücre infiltrasyonu ile AR olgusu (olgu 16, Hematoksilen Eozin X 200).



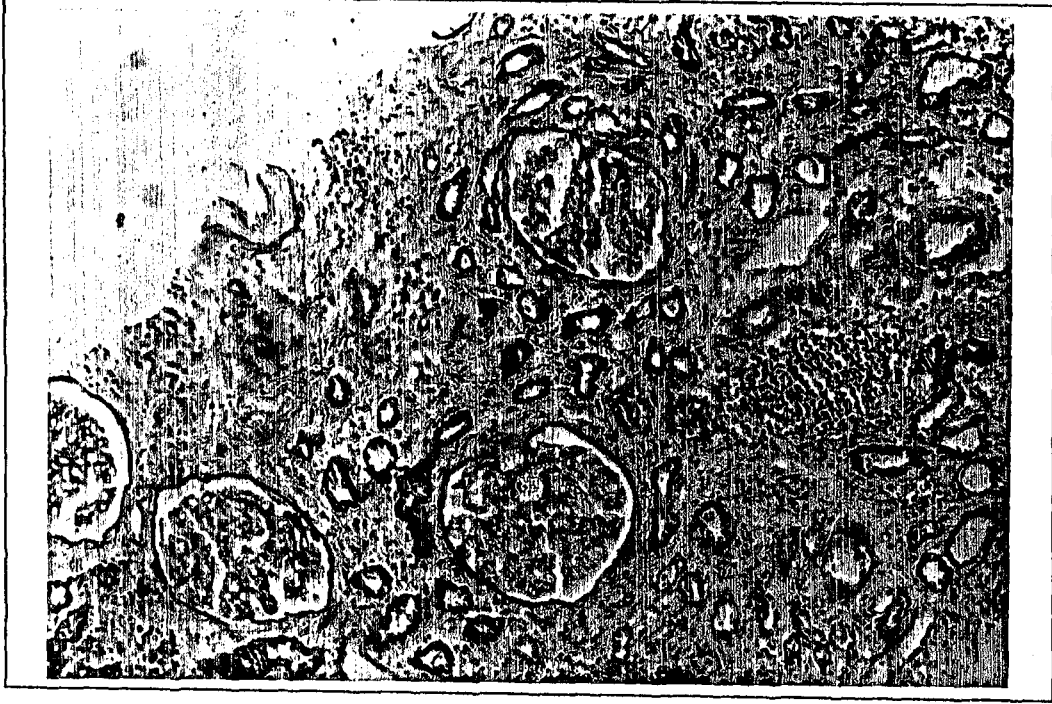
Resim 4: Aynı olguda damarda fibrinoid nekroz (olgu 16, Masson trikrom X 200).



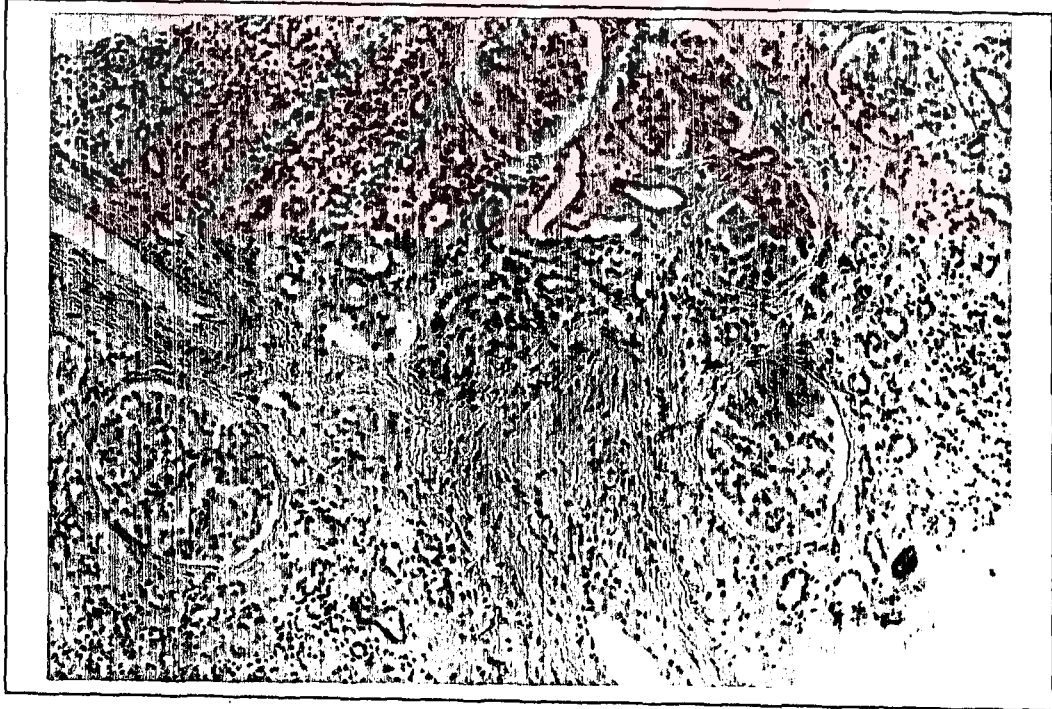
Resim 5: İnterstisyel MNH infiltrasyonu ve damarda fibrinoid nekrozla AR olgusu (olgu 31, Masson trikrom X 400).



Resim 6: Aynı olguda 3 hafta sonraki biopside AR bulguları yanısıra damar lümeninin fibrozis ile tamamen kapanmış olduğu izlenmekte (AR+KAN) (olgu 31, Masson trikrom X 400).



Resim 7: İnterstisyel fibrozis ve odaksal MNH topluluğu ile KAN bulguları (olgu 44, PAS X 100).



Resim 8: Aynı olguda arterde intimal fibrozis ile birlikte damar duvarında MNH infiltrasyonu ile AR lehine bulgu (AR+KAN) (olgu 44, Hematoksilen Eozin X 100).

Olgulardan 28 ve 54'te Cy A'ya sekonder KAN morfolojisi vardı. Sınır yeterlilikteki iki olguda KAN saptandı (olgu 47, 53).

Normal, sınır değişiklikler, Cy A nefrotoksisitesi (arteriolopati) ve diğer tanıları alan 16 olguda rejeksiyon bulguları yoktu (olgu 8, 10, 15, 18, 20, 22, 26, 30, 32, 33, 35, 38, 40, 41, 53, 55). Bunlarda minimal interstisyel MNH infiltrasyonu, minimal arterioler değişiklikler yada minimal tübülit vardı. Olgu 15'in daha sonraki nefrektomi materyalinde AR tanısı kondu.

Glomerülit: AR olgularının nekroz içermeyen 14'ünün 7'sinde glomerülit vardı. Glomerülit orta ve şiddetli AR'larda daha yoğundu. Ancak iki KAN, iki sınır değişiklik olgusunda da glomerülit vardı.

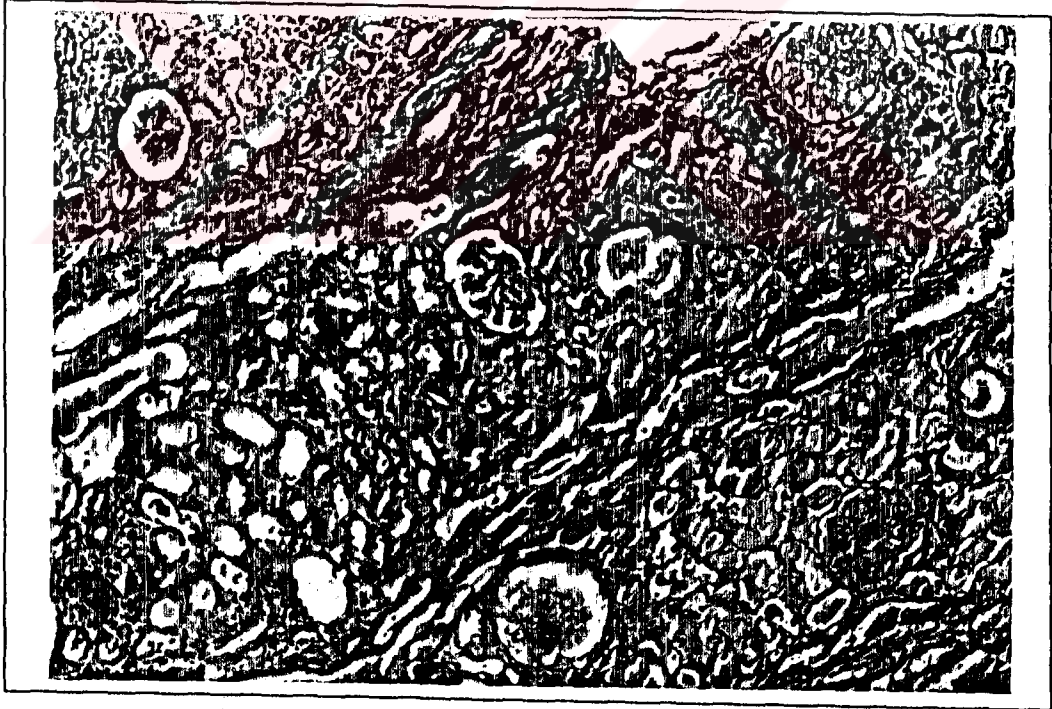
Hastaların tedavileri ve izlemleri:

Yeterli biopsisi olup AR tanısı alan tüm olgularda AR için tedavi yapılmıştı. Olguların 5'inde biopsi öncesi tedavi başlamıştı. Bu olgulardan minimal AR tanısı alan üç olgu halen izlemdeydi (olgu 27, 43, 56). Olgu 21 yaklaşık bir yıl sonra izlemden çıkmıştı. AR II ve AR III tanısı alan 4 olgu eks oldu (olgu 1, 16, 23, 36). Diğer iki olguda biopsiden önce tedavi almış ve yanıt vermemişlerdi (olgu 7, 52). Olgu 52'nin tedavisi yarım kalmıştı. Olgu 7 biopsi öncesi AR tedavisi almış biopsi, ile ek tedavi yapılmamıştı. Olgu 29 komplikasyon sonucu nefrektomi olmuştu.

Sınır yeterlilikteki tüm AR olguları izlemden çıkmıştı. Minimal AR'lu olgulardan birinde tedavi yapılmamış diğerinde de Cy A dozu azaltılmıştı (olgu 4, 14). Cy A dozu azaltılan olgu 14'te glomerülitte vardı. Olguda biopsi sonrası kreatinin değerleri ılımlı şekilde yükselmişti. Orta dereceli 2, şiddetli dereceli 3 olgu vardı. Olgulardan ikisinde biopsi öncesi tedavi yapılmıştı (olgu 24, 31). Olgu 31'de biopsi sonrası tedaviye yanıt alınmadı, üç hafta sonraki biopsisinde KR rejeksiyonda ve Cy A arteriolopatisi de saptandı. Olgu 24 biopsi öncesi tedavişye parsiyel yanıt verdi, biopsi sonrası yanıt yoktu. Son olguda parsiyel yanıt alındı ancak 3 ay içinde tekrar kreatinini arttı (olgu 34). Olgu 19 ve 50 tedavi almış ancak yanıt vermemiş, nekroz içeren şiddetli AR'lardı. Olgu 19'un 14. gün biopsisi yetersiz ancak PNL ve glomerülit vardı.



Resim 9: Nefrektomi materyalinde tam kat arter duvarını tutan yangısal infiltrasyon (Olgu 29, Hematoksilen Eozin X 400).



Resim 10: Olguda böbrek parankiminde nekroz alanları ve canlı alanlar yanyana. Olgunun iğne biopsisindeki nekroz şiddetli rejeksiyon için uyarıcı bulguydu (olgu 29, Hematoksilen Eozin X 100).

Sınır değişiklikler bulunan yeterli ve sınır yeterlilikteki olgulardan ikisinde tedavi yapılmış, ancak yanıt alınmamıştı (olgu 18, 26). Olgu 26 izlemdeydi. Olgu 32 ve 33'te kadavra vericiye bağlı değişiklikler ve sınır değişiklikler vardı. Olgu 33 biopsi zamanı AR tedavisi aldı ancak yanıt vermedi, izlemedir. Olgu 32 primer nonfonksiyone böbrekliydi tedavi almadı, daha sonra eks oldu. Tedavi almamış 5. gün renal ven trombozu saptanan ve biopsi alınan bir olguda glomerülit ve sınır değişiklikler vardı. Olgunun daha sonraki açık biopsisinde kortikal nekroz ve 160. gün nefrektomisinde AR tanısı vardı (olgu 15). Cy A ve sınır değişiklikler olan 4 olgu vardı (olgu 8, 10, 35, 41). Bunlardan olgu 10 ve 41 de Cy A doz düşölmesine yanıt yoktu. Olgu 8, 35 ve 41'de pulse tedavi de yapılmıştı. Olgu 35 yanıt vermedi ancak izlemedir. Olgu 8 tedaviye parsiyel yanıt verdi, daha sonraki biopsisi yetersiz ancak minimal AR için yeterli tübülit bulgusu vardı. Olgu tekrar tedaviye yanıt vermedi ve nefrektomi olduğu saptandı. Ancak nefrektomi materyali bulunamadı. Tedaviye yanıt veren bir olgu 41 daha sonra eks olup takipten çıktı. Olgu 38'de de sınır değişiklikler vardı, tedavi almadı ve izlemedir.

Diğerleri kategorisindeki olgu 30, biopsi öncesi tedavi almış ve tedaviye yanıt vermemişti. Bu olguda HÜS benzeri bir tablo saptanmış olup bunun ayırıcı tanısı yapılamamıştı. Olgu biopsi sonrası eks oldu. Diğerleri kategorisindeki nonspesifik değişiklikler olan bir olgu ile vericiye bağlı değişiklikler olan bir olgu izlemedir (olgu 20, 55).

Biopsisinde patolojik bulgu olmayan olgulardan birinde biopsi sonrası kreatinin düzeyleri hızla arttı, biopsi sonrası tedaviye yanıt yoktu (olgu 22). Diğer olgu ise izlemedir (olgu 40).

KAN zemininde AR tanısı alan olguların tedaviye parsiyel bir yanıt verdikleri (olgu 3, 44) yada yanıt vermedikleri saptandı (olgu 11). Bu grupta olgu 44'ün rebiopsileri vardı. Bunlarda KAN bulguları ve Cy A değişiklikleri saptandı. Olgunun nefrektomisinde AR ve KAN saptandı.

KAN grubundaki 9 olgudan ikisinde AR için yapılan tedavilere yanıt yoktu (olgu 13, 53). Cy A değişiklikleri 4 olguda vardı, ikisi izlemdeydi (olgu 54, 28). Olgu 54'te Cy A dozu azaltılmıştı. Kronik değişiklikler Cy A ile ilişkiliydi ve hafifti.

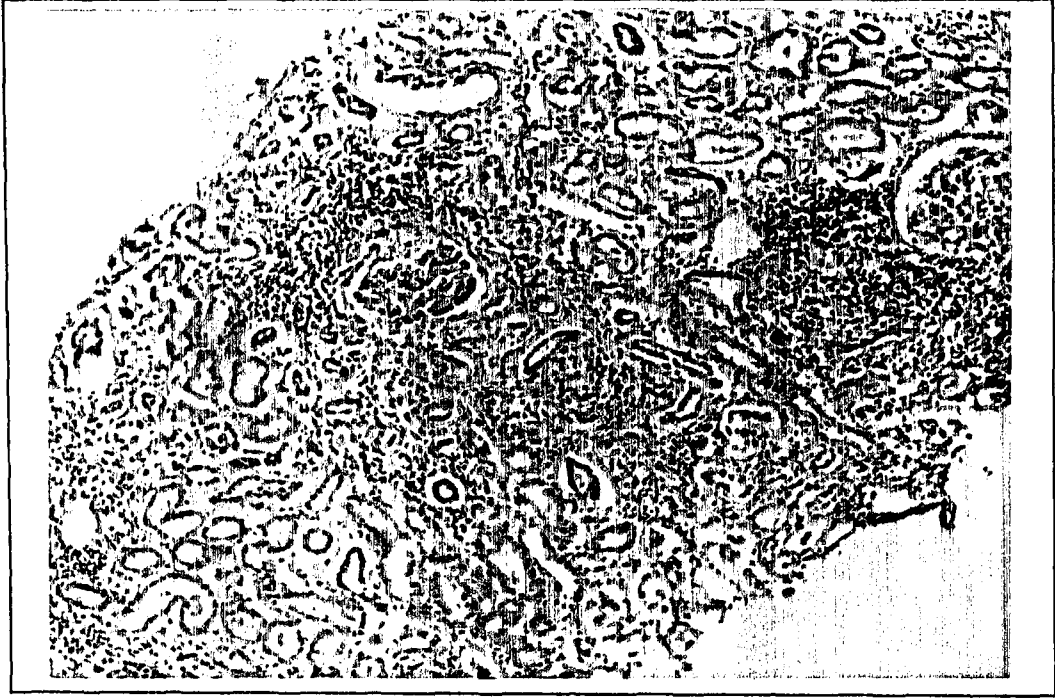
Yetersiz histolojileri olan 9 olgudan sadece birisi izlemde olup bu olgu Cy A düşülmesine yanıt vermişti (olgu 6). Olgulardan 3'ünde AR tedavisi yapılmıştı (olgu 8, 9, 19). Olgu 8'in daha önceki biopsisinde sınır değişiklikler ve Cy A bulguları vardı. AR tedavisine de parsiyel yanıt vermişti ancak ikinci biopsi sonrası tedaviye yanıt vermedi. Yetersiz rebiopside glomerül arter olmamasına rağmen orta şiddette tübülit ile AR düşündürecek bulgular vardı. Ayrıca olgu 19'un yetersiz biopsisinde yoğun PNL ve glomerülit vardı, olguda 68 gün sonra biopside nekroz saptandı.

Tablo 10: İğne biopsi bulguları ve hastalarda uygulanmış tedavi ve buna yanıt ve izlemde kalan olguların karşılaştırılması.

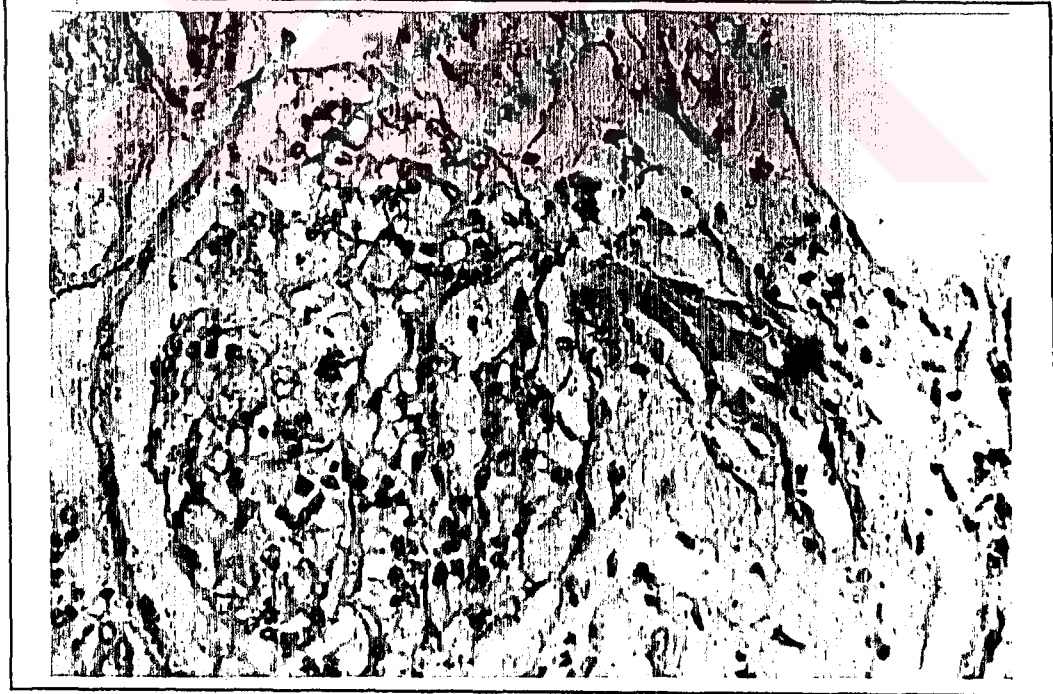
PATOLOJİ	sayı	tedavi AR	yanıt var	tedavi CyA	yanıt var	tedavi yok	izlem
AR	18	16	9	1	-	1	3
AR+KAN	6	3	2	-	-	3	-
KAN	9	3	1	1	1	5	2
NORMAL	2	1	-	-	-	1	1
SINIR	10	6	2	1	-	3	4
DİĞER	3	1	-	-	-	2	2
0 Saat	1	-	-	-	-	-	-
TOPLAM	49	30	14	3	1	15	12

Cy A arteriolopatisi ve sınır değişiklikler: KAN olgularının ikisindeki değişiklikler Cy A nefrotoksisitesinde tanımlanan değişiklikleri içeriyordu. Bu olgulardan birinde Cy A dozu azaltıldı (olgu 54). Diğer olguda tedavide herhangi bir değişiklik yapılmadı (olgu 28) (resim 11, 12). Bu olgular izlemde. Bir AR'lu, bir sınır değişiklikli olguda da arterioler minor değişiklikler vardı, bu olgular da izlemde (olgu 43, 35). Tüm olguların 12'sinde arterioler değişiklik vardı. Değerlendirilemeyen nekrotik ve yetersiz biopsiler hariç tutulursa tüm biopsilerin %27.91'inde arterioler değişiklik saptandı.

Mikrokalsifikasyonlar rutin incelemede dikkati çekmedi. Özel boya yöntemleriyle Cy A arterioler değişikliği olan olgular dışındaki olguların bazılarında tübüllerde mikrokalsifikasyon saptandı.



Resim 11: Band tarzında intersiyel fibrozis, tübüler atrofi odakları ve MNH infiltrasyonu ile KAN bulguları (olgu 28, Hematoksilen Eozin X 100).



Resim 12: Afferent arteriolde PAS (+) hyalini kalınlaşma ile Cy A arteriolopatisi (olgu 28, PAS X 400).

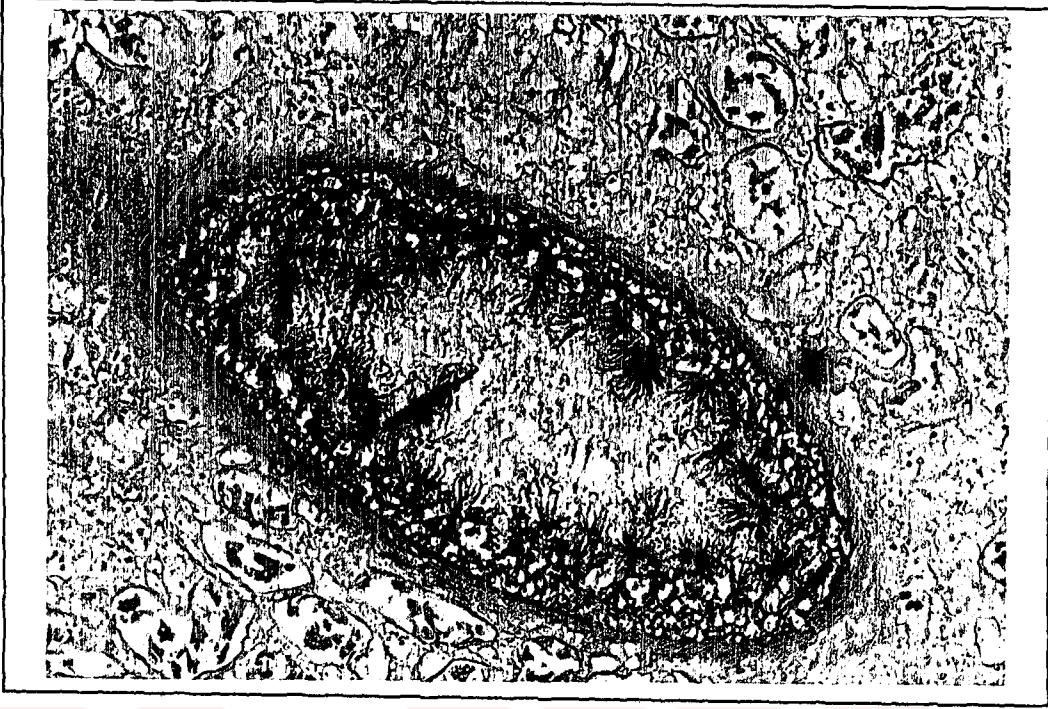
İF bulguları: Tüm olgularda İF yapılamamıştı. İF yapılan olguların bazılarında damar birikimleri rapor edilmişti. AR olgularının 13'ünde İF inceleme yapılmıştı. İkisinde damarda C3 ve bunların birinde C1q birikimi saptanmıştı. KAN zemininde AR olan olguların hepsinde İF inceleme yapılmış bunların üçünde C1q, ikisinde C3 ve birinde İg M, birinde İg A birikimi saptanmıştı. Glomerüller birikim saptamamıştı. KAN olgularının üçünde glomerüllerde İg M, ikisinde C1q ve C3, birinde İg G vardı. İg G birikimi olan olguda İg M, C1q ve C3 birikimide vardı. Bu olgunun histolojisi hızlı ilerleyen glomerülonefrit görünümündeydi ama KAN olguları içinde değerlendirildi (olgu 12).

Diğer glomerüller birikimlerin olduğu olgulardan ikisi klinikte proteinüri öyküsü olanlar ve biri 0 saat biopsi idi. Bu birikimler nonspesifik İg M ve C3 birikimleri olup hastalar izlemdedir.

Histolojik incelemede yetersiz olan olguların beşinde, İF incelemedeki glomerül sayısı histolojik incelemede görüldenden fazla idi.

Açık biopsiler ve klinik gidiş: Açık biopsiler 5 olguda yapılmıştı. Olguların ikisi birinci haftada nonfonksiyone böbrekli olup, biopsileri sıkıştırma artefaktı idi. Bunlarda vasküler inflamasyonla AR tanısı konuldu. Ancak kaliteli kesit elde edilemedi. Biri AR tedavisi aldı diğerinde cerrahi yolla venöz dönüş bozukluğu düzeltildi. Bu olgular halen izlemdeydi (olgu 37 ve 39). Diğer olgularda kortikal nekroz saptandı. Bunların daha sonraki nefrektomi materyallerinde şiddetli AR saptandı (olgu 15 ve 29). Bu olguların önceki biopsilerinde ise sınır değişiklikler ve şiddetli AR saptandı. Diğer olguda AR ve KAN morfolojisi vardı, nefrektomisindedede aynı tanıyı aldı (olgu 42).

Nefrektomi materyalleri: Nefrektomi materyalleri 9 adet idi. Bunların 5'inde AR tanısı konuldu. Olguların biri ilk hafta AR tanısı almış ve tedavi edilmişti. Olgunun 3. haftadaki eksplorasyonunda anastomoz açılması saptanmış ve greft çıkarılmıştı (olgu 3). Bunda yamalı tarzda damar değişiklikleri ve hafif bir infiltrasyon ile tübülit alanları vardı. Orta dereceli AR tanısı aldı. Diğer olgulardan birinde nefrektomide üçüncü haftada parankimin tamamı nekrotikti. İğne biopsisinde 18. gün aynı bulgu saptanmıştı. PTAH ile boyanan kesitlerde yaygın damar trombüsleri ile renal arterde trombüs saptandı (olgu 1) (resim 13).



Resim 13: Primer nonfonksiyone böbreğin biopsisi ve nefrektomisi tamamen nekrotikti. Tüm vasküler dallarda fibrin trombüsleri izlendi (olgu 1, PTAH X 200).



Resim 14: AR'da renal arterde trombüs izlenen olgunun tüm vasküler dallarında trombüsler ve nekroz mevcuttu (olgu 51, PTAH X 100).

Olguların birinde nekroz daha yamalı görünümdeydi. İğne biopsi sonrası kanama nedeniyle böbrek çıkarılmıştı (olgu 29) (resim 9,10). Diğer olgularda yaygın arterial venöz trombüsler ve fibrinoid nekroz ile şiddetli AR vardı (olgu 15, 51) (resim 14). Olguların üçünde KR zeminde AR bulguları vardı. Olgular dialize dönmüş olgulardı ve 3. yıllarındaydılar. Olgu 42 ve 44'ün eski biopsilerinde de aynı değişiklik olup, olgu 48'in başka materyali yoktu. Bir olgunun nefrektomi materyalinde sadece KAN bulguları vardı (olgu 2). Bunda histolojide damarlar içinde belirgin MNH infiltrasyonu vardı. Materyal nekropside alınmıştı eks nedeni bilinmiyordu bir yıl önce AR+KAN tanısı almıştı.

Nefrektomide AR olgularının ikisinde vaskülit bulguları ve interstisyel infiltratlar yamalı tarzda idi. Ancak birinin iğne biopsisinde parankim nekrozu şiddetli AR için uyarıcıydı.

İzlemdeki olgular: İzlemdeki 15 olgudan 5'i AR tanısı almıştı. Tüm izlemdeki olgular tabloda özetlenmiştir (tablo 11).

Klinikte proteinürisi ortaya çıkan 4 olgunun biopsi materyalleride bu çalışmada değerlendirildi (olgu 20, 28, 38, 40). Bu olgulardan olgu 20'nin Cy A'sı kesilmişti diğer olgular ise Cy A alıyordu. Olgu 20 dışındaki olgularda glomerüllerde İgM ve C1q birikimleri saptandı. Klinik fokal segmental skleroz düşünmekle birlikte ışık mikroskopik düzeyde bunu destekleyecek bulgu saptanmadı. İmmun birikimler nonspesifik olarak değerlendirildi. Olgulardan biri Cy A'ya bağlı KAN histolojisinde olup diğer olgular normal, sınır değişiklik ve nonspesifik değişiklikler grubunda değerlendirildi.

Tablo 11: İzlemleri devam eden 15 olgunun biopsi yapılış zamanı ve takip süreleri ile tedavileri ve yanıtları.

TANI	Biopsi	GÜN		Tedavi	Yanıt	KREATİNİN	
		Biopsi	İzlem			Biopsi	İzlem
AR II	AB	5	340	cerrahi	geç	10.28	2.41
AR II	AB	4	402	ATG	geç	8.22	1.62
AR I	i	24	173	ATG	geç	3.55	1.66
AR I+Cy A	i	56	160	Cy A+p	-,+	2.4	2.26
AR I	i	54	765	p+OKT3	-,+	4.38	1.92
Sınır değ	i	134	365	-		0.88	0.76
Sınır değ.	is	460	840	p	-	5.68	3.78
Sınır-Verici	i	233	286	-		2.7	1.71
Sınır-Verici	i	270	490	p	-	2.48	2.12
KAN-Cy A	i	292	738	-		1.13	1.16
Sınır-Cy A.	i	233	475	p	?	2.66	6.34
KAN+Cy A	i	410	504	Cy A	+	3.53	2.63
Nonspesifik	i. sınır	870	1189	-	-	1.47	1.7
Normal	i	144	317	-		0.74	0.98
Yetersiz	i. ysiz.	500	1454	Cy A	+	2.86	5.00

i: yeterli iğne biopsi, is: sınır yeterlilikte iğne biopsi, i.ysiz: yetersiz iğne biopsi, aç: açık biopsi, p: pulse steroid tedavi, Cy A: Cy A dozu azaltılan, ATG ATG tedavisi alan, OKT 3 tedavisi alan.

TARTIŞMA

Renal biopsinin renal transplant yapılmış olan olguların takibindeki önemi bilinmektedir. Bir çok olguda rejeksiyonun tanısı biopsi ile konur. Olgularda rejeksiyon dışında böbrek fonksiyon bozukluğundan sorumlu olabilecek bir çok faktör bulunmaktadır. Bunlar basitçe ATN, Cy A nefrotoksisitesi, glomerülonefritler veya diğer nedenler olarak sayılabilir. Bunların ayırıcı tanısında da böbrek biopsisi gereklidir.

Bu retrospektif çalışmada anabilim dalımıza gelmiş olan transplante böbrek materyalleri son sınıflamaya göre yeniden incelendi. Olguların tanı ve histolojik dereceleri ile klinik izlemelerine bakıldı. Olgulara klinikte uygulanmış tedavi ve tedaviye yanıtları araştırıldı, daha sonraki izlemleri ve son durumları belirlendi. Olgular, vericileri ve patoloji ön bilgi formlarının doldurulmuş biçimi ile ilgili bazı özellikler taşımaktaydı.

Patoloji ön bilgi formlarına ait özellikler: Olguların büyük kısmında patoloji ön bilgi formlarının eksik doldurulmuş olduğu ve hasta ile ilgili yeterli klinik bilgi içermediği dikkati çekti. Rutin biopsilerde kullanılan formlar (patoloji istek belgeleri) transplant böbrek biopsileri için yetersizdi. Olguların özelliği nedeniyle bu çalışmada bu materyaller için detaylı bilgi sağlayacak örnek bir form geliştirildi. Arşiv-dosya bilgilerinden yararlanarak doldurulan bu formlar kliniko-patolojik korelasyonu sağlamak için kullanılmıştır. Ancak bazı olguların klinik dosyalarında bu formları doldurmak için yeterli bilgi bulunamamıştır. Basit bazı bilgiler içeren rutin patoloji istek formlarının bile tam doldurulmadan yollandığı göz önünde tutulursa klinik dosyalarında bile bulunamayan bazı verilere gereksinim duyan bu yeni geliştirilmiş formların kullanılmasının pratikteki uygulanabilirliği tartışmalıdır. Ancak önceki bölümlerde sürekli vurgulandığı gibi transplantasyon hastasında tedavi zaman zaman acil ve iki ucu keskin bıçak gibi hassas dengelere bağlıdır. Bu da hastada doğru tanı ve tam doğru tedavi yönlendirmesini gerektirir. Histopatolojik tanıya ihtiyaç duyulduğunda ise patoloğun doğru tanı yaklaşımı için detaylı klinik bilgiye ihtiyacı vardır. Ülkemizde kronik böbrek hastalarının kolay kolay elde edemedikleri neredeyse asla ikinci kez kullanamadıkları böbrek nakli ile tedavi şanslarından uzun süreli ve en fazla yararı sağlamaları için bu hastaların hekimlerinin tüm detaylı bilgilere sahip olmaları gerektiğine inanıyoruz.

Hastalar ve vericilere ait özellikler: Olguların büyük bir kısmı (%78.57) erkeklerden oluşmaktaydı. Son dönem böbrek hastalarında bu tür bir özellik beklenmediğine göre transplantasyon olgularında bu oranda erkek egemenliği, toplumsal nedenlerle (ataerkil toplum) ilişkili olabilir. Rapaport ve arkadaşları erkeklerde transplantasyon için %62 gibi bir oran vermişlerdir.⁸³ Olguların büyük kısmında (%81.48) canlı vericilerden böbrek sağlanması ise Organ Nakli Merkezinin canlı transplantasyon politikası ve kadavra teminindeki güçlüklerle ilişkili olabilir. Olguların büyük kısmında (%86.84) vericiler 40 yaşın üzerindedir. Bu da biopsilerde yaşla ilgili bir takım patolojilerin bulunma olasılığını arttırmaktadır. Serimizde dört biopsideki değişiklikler yaş ve vericiyle ilişkiliydi (%8.16). Şayet böbreklerde yaşla ilgili değişiklikler varsa bunlar daha sonra alınacak biopsilerde ayırıcı tanıda sorunlara yol açmaktadır.^{8,76,93} Bunun olgularda baz veya 0 saat biopsi alınması için yeterli bir neden olduğunu düşünüyoruz.

Teknik özellikler: Bu retrospektif çalışmadaki bazı olguların rebiopsileri veya nefrektomi materyalleri vardı. Bu da bize bazı açılardan bunlar arasında karşılaştırma yapma imkanı verdi.

Nefrektomi materyallerinde rejeksiyon bulguları yamalı tarzda olabilir. Rejeksiyon olgularında bulguların üniform olmaması nedeni ile iğne biopsilerinin terkedilmesi görüşünü ileri sürenler olmuştur.⁸³ Bu görüş son zamanlarda geçerliliğini yitirmiştir.⁹³ Ancak transplante böbrek biopsileri değerlendirilirken bu özellik akılda tutulmalıdır. Bizim iki nefrektomi olgumuzda bulgular yamalı tarzda idi ve vasküler bulgular egemendi, bu olgulardan birinin iğne biopsisinde saptanan nekroz şiddetli rejeksiyon için uyarıcı bulguydu. Bu özelliğe rağmen iğne biopsisi transplantasyon olgularının takibinde, renal fonksiyon bozukluğuna neden olan faktörün saptanmasında ve ayırıcı tanıda önemlidir.^{18,49,71,82,104,105}

Açık biopsiler cerrahi eksplorasyon sırasında alınmışlardı. Bunlar yüzeysel kortekse aittiler. İki olguda sıkıştırma nedeniyle histolojik kesitler artefaktlı olarak elde edildi. İki biopside kortikal nekroz dışında bulgu yoktu ve derin korteks değişiklikleri saptanamadı. Bu nedenle operasyon sırasında alınacak biopsilerin açık biopsi yerine iğne biopsi

olarak alınmasının uygun olduğu düşünöldü. Kaynaklarda da operasyon sırasında iğne biopsisi önerilmektedir.⁵⁴

İncelediğimiz materyallerin büyük kısmı iğne biopsisiydi. Ancak iğne biopsiler arasında bir standart yoktu. Değişik boy ve çaptaki biopsiler genelde tek silindir olarak alınmıştı. Bu biopsilerden İF inceleme için parça kör olarak ayrılmıştı. Histolojik incelemede biopsilerin %15.52'si yetersiz, %25.86'sı sınır yeterli olarak saptandı. Ancak 34 olguda biopsiler yeterliydi. Banff klasifikasyonu yeterli biopsi için 7'den fazla glomerül ve en az bir arter kesiti önermektedir. İğne biopsilerin yeterliliği için 10 mm² doku ve 20 glomerül önerenler de bulunmaktadır.⁶⁸ Matas'ın⁴⁹ bir çalışmasında yetersiz iğne biopsilerinin oranı %20.5 olarak verilmişti. Yetersiz biopsilerin bir kısmı küçük boyutlu olup, bir kısmı büyük, ancak sadece medullayı içermekteydi. Bu nedenlerle biopsilerin büyük çaplı iğneler ile alınması, büyük olması ve İF inceleme için ikinci bir biopsi silindiri alınması gereklidir. Ayrıca biopsi işlemi sırasında veya İF inceleme için parça ayrılırken alınan dokunun patoloğ tarafından diseksiyon mikroskopunda incelenmesi biopsi alımındaki yetersizlikleri minimuma indirebilir. İki parça biopsilerin bile diseksiyon mikroskobu ile kontrol edilerek inceleme için ayrılması uygun olur.

Tüm olgularımızda Banff klasifikasyonunda gerekli görölen 7 lam kesit başlangıçta yapılmamıştı. Öncelikle olgularda mümkün olduğunca kesit sayısını arttırmayı amaçladık. Daha sonra uygun kesit alınabilen olgularda PAS ve diğer özel boya yöntemlerini uyguladık. Zaten çok küçük olan böbrek dokularında yeni kesit yapılırken parafin bloklardan traşlama sırasında çok fazla doku kaybı olduğunu, bazen dokunun kaybolduğunu gördük. Bazı araştırmacılar rutin olarak 45 kesit incelenmesini önermektedir.^{54,55,94} Bu kadar olmasada başlangıçta herbirine 2-3 kesit olmak üzere 10 kadar lam hazırlanmasının uygun olacağını düşünöyoruz. Bu sayı özel boyalar için olduğu kadar değişik seviyelerdeki histolojik özellikleri görmek açısından gereklidir. Mihatsch⁵⁴ seri kesitler arasındaki farklılığa dikkat çekmektedir.

Histopatolojik bulgular: Renal biopsi endikasyonlarını saptamada klinik bulgular yanısıra rutin izlemde kreatinin düzeylerindeki artışın saptanması önemlidir. Kreatinin değerindeki artışlar rejeksiyon yanısıra, Cy A nefrotoksitesisi, diğer ilaçların nefrotoksik etkileri, enfeksiyon rekürrent hastalıklar ve diğer faktörlere bağlı olabilir. Bunlar arasında rejeksiyonun diğer nedenlerden ayrımı ve hızla etkin tedavisi gereklidir. İİAB rutin izlemde noninvaziv tetkik olarak uygulanması basit ve tekrarlanabilir yöntemdir ancak tanıdaki rolü kısıtlıdır. İğne biopsisi tanı yöntemlerinden en önemlisidir. Biopsi ile AR varlığının saptanması, AR olmayan olgularda immun süpressiflerin kullanımı ve sakıncalarını ortadan kaldırır.

Ancak iğne biopside saptanan histopatolojik değişikliklerin bir kısmı rejeksiyon için spesifik değildir. Rejeksiyonda tanımlanan tübülo-interstisyel yapılar ve damarlardaki değişiklikler birçok klasik kitap ve yayında tanımlanmıştır.^{10,14,15,37,54,64,70,80,90,107} Damar değişiklikleri subendotelial MNH infiltrasyonundan fibrinoid nekroza kadar değişkenlik gösterir ve segmentaldir. İnterstisyel değişiklikler ise ödem MNH infiltrasyonu, eozinofiller, tübülit, hemoraji şeklinde basitçe sıralanabilir. İnterstisyel MNH infiltrasyonu stabil fonksiyon gösteren böbreklerde, Cy A nefrotoksitesisinde de tanımlanmaktadır.^{2,6,11,51,66,88,89,92} Kaynaklarda interstisyel MNH infiltrasyonun diffüz veya fokal yada periglomerüler veya perivasküler dağılım şekil özellikleri ile infiltrasyonu oluşturan hücrelerin immun fenotiplendirmesinin yapılması ile AR ve Cy A nefrotoksitesisi ayrımı üzerinde durulmuştur. Rejeksiyonda YTH'ler STH'lere nazaran daha azdır. Cy A nefrotoksitesisinde ise bu oran tersine dönmüştür.^{6,42,51,86} STH'lerin diffüz kortikal infiltrasyonu irreverzibl AR'u işaret edebilir.⁸⁶ Rejeksiyon tanısında interstisyel infiltrasyondaki hücrelerin immun fenotiplendirmesi yanısıra hücrelerin aktivitelerinin bazı enzimler ile saptanması veya rejeksiyonda tübüler epiteldeki HLA DR aktivasyonunun araştırılması ayırıcı tanıda kolaylıklar sağlayabilir.^{5,20,22,23,24,25,39,86} Banff klasifikasyonu ve bazı yayınlar PNL infiltrasyonunu rejeksiyon ile ilişkili saymamaktadırlar.^{14,54,93,107} Bu, rejeksiyonun hücrel immunite ile ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır. AR'da hücrel infiltrasyon içerisinde PNL bulunabilir. Bazende infarkt ve arterit alanları ile nekrotik tübül lümenlerinde bulunurlar. Bazı yayınların PNL'lerin ve sitolojik

preparatlardaki eozinofillerin kötü prognostik anlamı olduğunu belirttiklerini görürüz.^{26,27,41} Biz bu çalışmada bu tür ayrıntıları değerlendiremedik. Bu özellikleri ileride kliniko-patolojik korelasyonun tam yapılabilirdiği ve uygun tedavi protokollerinin uygulanabildiği bir olgu grubunda inceleyebileceğimizi ümit ediyoruz.

Banff klasifikasyonu kaynaklarda daha önce çakışan ve çelişen çok sayıda bulguyu ayıklayıp, sayılarını azaltarak ve basitleştirerek rejeksiyon tanısı için ışık mikroskopi düzeyinde kolaylık, tedavi ve prognoz için derecelendirme ve standardizasyon getiriyor görünümündedir. Bu klasifikasyon rejeksiyonda tanımlanan diğer bulguları elimine ederek anlamlı interstisyel infiltrasyon varlığında tübülitin derecesi ile veya vasküler inflamasyonun derecesi ile AR tanısına ve derecelendirmesine olanak verir. Klasifikasyon rejeksiyon tanısında interstisyel infiltrasyonu daha geriye atarak tübülitin değerlendirilmesini ön plana çıkarır. Tübülit rejeksiyonda tanımlanmıştır ancak değişik nedenlerle de olabilir.^{62,89,92,93} Tübülitin ön plana çıkmasına stabil fonksiyon gören böbreklerde de interstisyel MNH infiltrasyonunun bulunması yol açmıştır.^{6,11,66,88} Minimal düzeyde tübülit ATN, glomerülonefritler, interstisyel nefrit gibi nedenlerle saptanabilir.^{62,92} Klasifikasyondaki en önemli faktör vasküler lezyonların bulunmasıdır. Vasküler patolojilerin olması prognozu kötüleştirir.^{54,69,70,107} Vasküler lezyonlar segmental olduklarından biopsinin seri taranması ve biopsinin büyük olması önemlidir.

Banff klasifikasyonunun getirdiği yenilik KAN tanımlamasıdır. Kronik rejeksiyon arterlerde sonradan oluşmuş intimal fibrozis ve kronik transplant glomerülopatisi olduğunda tanınabilir. Diğer tübülo-interstisyel ve vasküler değişiklikler hipertansif değişiklikler, kronik Cy A nefrotoksitesi, reflüks gibi nedenlerle de oluşabilir ve her zaman birbirinden ayrılamazlar. Bazen intimal fibrozis ve interstisyel fibrozis vericiden alıcıya aktarılmış olabilir ve erken dönemde KAN lehine yorumlanabilir. Bu da 0 saat biopsiler için bir endikasyon olarak ileri sürülebilir. Mihatsch⁵⁵ kronik rejeksiyon ve Cy A nefrotoksitesi ayrımı için ayrıntılı kriterler tanımlamıştır.

Bizim biopsi bulgularımızla ilgili olarak yetersizlik oranını teknik nedenler kısmında tartışmıştık. Bu klasifikasyonla yapılmış histopatolojik çalışmalar henüz yayınlanmamış olduğundan genelde

kendi bulgularımızı yorumladık. Bazende histopatolojik kriterleri farklı olan literatürlerle bu klasifikasyonu karşılaştırabildik.

Banff klasifikasyonu biopsilerin yetersizliği yanısıra sınır yeterlilik tanımlaması getirmiştir. Bizim olgu sayımız az olmasına rağmen sınır yeterli biopsilerde AR tanı yüzdemiz %46.66 iken yeterli biopsilerde %32.35 olarak saptandı. Bu sonuca bakılırsa sınır yeterlilikteki biopsilerde tanı yüzdesi daha fazla gibi görülmektedir. Az sayıdaki biopside bunun anlamlılığı tartışılabilir. Ancak bu oranlar sınır yeterlilikteki biopsilerde de doğru tanı konabileceğini düşündürmektedir.

Tanı koyduğumuz yeterli ve sınır yeterli biopsilerin %36.73'ünde AR tanısı kondu. KAN zeminindeki AR olguları ile bu oran %46.98'e ulaşıyordu. Kaynaklardaki AR olgularının biopsilerdeki yüzdelere baktığımızda %37.1 ile %58.42 arasında değişen oranlar görmekteyiz.^{2,71,104} Olgularımızda KAN tanısı %18.36 iken literatürde kronik rejeksiyon için verilen oran %18.6 olarak dikkatimizi çekti.² Bu çalışmalarda kriterler Banff klasifikasyonundan farklı olmakla birlikte tanı oranları arasında büyük farklılıklar bulunmamaktadır. Banff'tan önceki sınıflamalarda Cy A'ya bağlı kronik değişiklikler ile kronik rejeksiyon tanısı iki ayrı grupta incelendiğinden KAN oranımızın yüksek olmasını bekliyorduk.

Klasik olarak AR erken dönemde kronik rejeksiyon da geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Bizim AR olgularımızın %72.22 sinin ilk üç ayda KAN olgularımızın da %90'nının 6 aydan sonra ortaya çıktığını saptadık. Kaynaklarda olduğu gibi erken dönemde ortaya çıkan KAN ve geç dönemde ortaya çıkan AR olgularımız vardır.^{54,70,82,93}

İğne biopsilerin tedavideki rolü birçok kaynakta vurgulanmaktadır. Biopsi tanısı ile klinik tanı arasında farklılıklar bulunduğu çalışmalarda dikkati çekmektedir. Çalışmalarda klinik ve patolojik tanı arasındaki farklılık %44-46 oranında değişkenlik göstermektedir.^{71,104} Bu çalışmalarda klinik AR tanısı alan ancak patolojik tanıya göre kortikosteroid kullanımının %38 oranında kontrendike olduğu durumlar belirtilmiştir. Bu, hastaya gereksiz bir immun süpresyon ve risklerini yükler. Klinik ve patolojik AR tanı uygunluğu oranı ise %73 olarak verilmiştir. Bizim patoloji ön raporlarımız ya ön tanısız yada AR, KR,

rekürrens gibi birden fazla ön tanı içerdiği için bunu saptama imkanımız olmadı.

Banff klasifikasyonuna göre tanı alan olguların klinik tedavileri ve izlemelerine ayrı ayrı baktığımızda şu tablo ortaya çıktı.

İğne biopsisinde AR tanısı alan 18 olgumuzun akibetlerine baktığımızda minimal dereceli ve tedavi alan 3 AR olgusunun izlemde olduğunu saptadık. Açık biopside orta dereceli AR tanısı alan iki olguda izlemdeydi. Diğer tüm AR tanısı alan olgular izlemde çıkmıştı. Sınır yeterlilikte biopsili AR olgularımızdan ikisine AR için tedavi yapılmamıştı. Tedavi alan olguların takipten ne zaman çıktıkları, pulse steroid tedaviye yanıt vermeyen olgularda neden daha güçlü tedavi uygulanmadığı, eksitus olan bazı hastaların eksitus nedeni gibi bir çok sorunun yanıtını dosyalarda bulamadık. Kabaca sonuçlara baktığımızda AR olgularımızın akibetlerinin kötü olduklarını söyleyebiliriz. Ancak bu olguların histolojik bulgularının olgularda kötü gidişini destekleyecek vasküler bulgular taşınması tedavi açısından kliniği yönlendirmede yardımcı olabilirdi. Kaynaklardaki serilere baktığımızda tedavilere yanıtızlık oranı %7 ile %24 arasında, parsiyel yanıt ise % 54 ve 47 olarak verilmektedir.⁸² Anti klas I antikörlerle oluşan rejeksiyonlarda ise rejeksiyonun geriye dönmemesi %53 olarak verilirken anti klas I antikörleri negatif olanlarda bu oran %10 olarak verilmiştir.^{26,27} Bizim AR olgularımızda çoğunlukla pulse steroid tedavi ile yetinilmiş olması tedavi yanıtlarının parsiyel olmasını etkilemiş olabilir. Olgularımız daha sonra takipten çıkmış olmalarına rağmen parsiyel yanıtlarda dahil olmak üzere %50 oranında tedaviye yanıt vermişlerdir. Nekrozun bulunduğu şiddetli AR olgularımız tedavilere yanıt vermeyerek, rejeksiyonun irreverzibl olduğunu ortaya koymuştur.

Olgu 30'da AR ile HÜS arasında ayırıcı tanı yapılamadı. Olguda interstisyel yangısal infiltrasyon minimal olup olgu OKT 3'de dahil güçlü AR tedavisi almış ancak yanıt vermemişti. Olgunun afferent arteriollerinde fibrinoid nekroz izlendi ancak yeni kesitler elde edilemedi. Olgu eksitus oldu ve açıklaması yapılamadı.

Banff'ta sınır değişikliklerin minimal rejeksiyondan ayırıcı tanısı tübülitin skorlaması ile olmaktadır. Kesitlerde yüzlerce tübül olduğundan, araştırmacılar farklı sahalarda konsantre olduklarında tübülit skorlamaları değişebilecektir. Bizim sınır değişiklikler olarak

değerlendirdiğimiz vakalardan ikisinde AR için tedaviye parsiyel yanıt alınmıştı. Bu olgulardan birinin ikinci biopsisi yetersiz olmasına rağmen minimal AR için tübülit kriteri taşıyordu (olgu 8). Diğer olguda tedavi biopsi öncesi başlamıştı ve olgu tedaviye yanıt vererek daha sonra eks oldu (olgu 41). Sınır değişikliklerin dördü takipte kaldı. İki olgu (olgu 10, 18) hızla takipten çıktılar. Olgu 18'de biopsi öncesi tedavi yapılmıştı. Olgu 15 'te sonradan AR saptandı.

Olgu 22'de de histolojik kesitlerde patoloji saptanmadı ancak olgu pulse steroid tedaviye yanıt vermeyerek takipten hızla çıktı. Bu olguda nedenini açıklayamadığımız olgulardan birisiydi.

Sınır değişiklikler ve normal histolojili olan ve takipten çıkan olgularda biopsiler ya biopsi öncesi tedaviden etkilenmiş ve rejeksiyon bulguları maskelenmişti yada biopsiler lezyon içeren alanlardan geçmemişti. Ancak burada bir kez daha hatırlatmak gerekir ki biopsilerin küçük olması, kesitte damar sayısının fazla olmaması, yeterli sayıda kesitin bazen incelenememiş olması bu tür açıklanamayan durumlara neden olmuş olabilir. Olguların hızlı seyri ve tedaviye yanıtız kılması vasküler patoloji olasılığını getirmektedir.

Ayrıca kliniğin biopsi endikasyonları kaynaklara göre oldukça sınırlı olup klinikte açıklanamayan patolojili ve tedaviye yanıt vermeyen atipik hastalarda biopsi yapılmaktadır.

KAN olgularında steroid ile tedaviye belirgin yanıt beklenmemektedir.¹⁰⁴ Bizim olgularımızda da AR tedavisine yanıt yoktu (tablo 7). KAN zeminindeki AR olgularındaki steroid ile tedaviye yanıt AR atağının baskılanması nedeniyle olabilir (olgu 42, 44). Bu arada klinik renal fonksiyondaki progressif bozulmanın biopside her zaman kronik rejeksiyon bulguları göstermeyebileceği ancak biopsi bulgularının daha sonraki greft surveyini gösterebileceği belirtilmektedir.³⁶ Kreatinin düzeyinin uzun süreli yüksek olduğu renal fonksiyon bozukluğunda biopsi tedavi için yarar sağlamaz.^{54,55}

Primer nonfonksiyone böbrek olgularında %22'ye varan oranda hiç fonksiyon gelişmediği belirtilerek ilk hafta içinde patolojiyi saptamak için biopsi önerilmektedir.⁶⁶ Bizim olgularımızda da AR tanısı alan primer nonfonksiyone böbrekler olup bu olgularda ilk haftada biopsi uygulanması izlemde ve tedavide yarar sağlayabilirdi (olgu 1, 3, 29).

Banff klasifikasyonunda glomerülitin rejeksiyondaki kodlanması yapılırken spesifitesi üzerinde durulmamaktadır. Bizim AR olgularımızın yarısında glomerülit vardı. Ancak AR'lar dışında daha sonra AR tanısı alan bir sınır değişiklik olgusu ile başka bir sınır değişiklik olgusu ve 2 KAN olgusunda glomerülit saptandı. Bizim AR tanılı olgularımız kötü seyirli olduğundan glomerülitin bazı çalışmalarda olduğu gibi kötü prognozu gösterebileceğini düşünüyoruz.^{16,32,46,77,98}

Literatürde AR ile akut Cy A nefrotoksitesinin ayrılması için birçok çalışma dikkati çekmektedir. Bu çalışmaların bir kısmında hastalarda tedavilere yanıt ile AR ve Cy A nefrotoksitesi bulguları tanımlanmıştır. Cy A nefrotoksitesi ile ilgili tanımlanan bir çok lezyon nonspesifiktir.^{2,4,9,54,55,61,65,66,101} Banff klasifikasyonunda histolojik bulgularda kodlamaya Cy A ile ilgili olarak sadece arterioler hyalinozis girmiştir. Hastalar hakkında ayrıntılı bilgiler olmasa da 5 farklı merkezde Cy A arteriolopatisinin %5-27 oranında saptandığı belirtilmektedir.^{4,55,100,106}

Biz Banff klasifikasyonuna göre sadece arterioler hyalinozisi araştırdık. Baz biopsi olarak elimizde bulunan bir 0 saat biopside arterioler değişiklik vardı bu olgunun daha sonraki biopsilerinde de bu değişiklik vericiye bağlı değişiklik olarak yorumlandı. Olgularımızın % 27.91 inde arterioler hyalinozis saptandı. Değişiklik saptanan olguların 4'ü izlemededir. Diğerleri takipten çıkmıştır. Kaynaklarda arterioler hyalinozis dışında bir çok bulgunun Cy A'ya bağlı olarak yorumlandığını görüyoruz.^{2,4,9,54,55,61,65,66,101} Bizim arterioler hyalinozis oranımızın kaynaklardaki oranı geçtiği göz önüne alınırsa arterioler hyalinozis bulgularının bilemediğimiz bir kısmının vericiye bağlı değişiklikler olması kesindir. Bu 0 saat biopsisinin gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Son zamanlarda Cy A'ya bağlı glomerüller değişiklikler tanımlanmıştır. Bu glomerüller değişiklikler arteriolopatinin beslediği glomerüllerde gözlenmektedir ve nonspesifik İgM ve C3 birikimleri tanımlanmaktadır. Bu olguların fokal segmental glomerüloskleroza ayırım güçlüğü belirtilmektedir.^{55,96,106} Bizim bir KAN ve Cy A bulguları taşıyan bir olgumuza proteinüri nedeniyle biopsi yapılmıştı. Klinik ön tanımlar içinde fokal segmental glomerüloskleroza olup, bununla ilgili olarak histolojik incelemede bir bulgu saptamadık. Cy A'ya bağlı damar ve interstisyel

değişiklikler dikkati çekiyordu. Kalıcı proteinürili olguların değerlendirildiği bir çalışmada da 63 olgu içinde interstisyel fibrozis tanısı olan 10 olgu saptanmıştı.¹⁰⁰ Bu olgular belki Cy A nefrotoksisitesine ait olabilirler. Bizim KAN+Cy A bulguları olan olgumuzla birlikte 4 olguda proteinüri vardı ve olgular halen stabil olarak izlemdeydiler. Olgulardan birinin Cy A'sı kesilmiş olup diğerleri Cy A almaktaydı. Cy A almayan hastalar dışındakilerde glomerüllerde İgM ve C3 birikimi vardı. Ancak bu olgulardada fokal segmental skleroz lehine histolojik bulgu saptanmadı. Bu olguların izleminde böbrekte yeni oluşmuş olan değişiklikler ve kesin etiolojinin saptanması için yeni biopsi yapılabilir. Kalıcı proteinürilerin bir kısmı rejeksiyon ile ilişkilidir ve erken dönemde (6 ayda %52.54) böbrek fonksiyonları kaybolur.¹⁰⁰

Bu retrospektif çalışmada biopsi materyallerini Banff klasifikasyonuna göre değerlendirerek biopsilerde bu klasifikasyonun uygulanabilirliğini araştırdık. Biopsilerin histolojik derecelendirmeleri ışığında olguların klinik seyrini ve tedaviye yanıtlarını ortaya koyduk. Sonuçta AR tanısı alan 3 iğne biopsili ve 2 açık biopsili olgu dışında tüm AR'lu olguların izlem dışında kaldığını gördük. Olgularda tedavilerin biopsi öncesi veya sonrası başlaması, bazen olgularda bulguların ne zaman başladığının bilinmemesi, klinikte bazen sadece pulse steroid tedavi uygulanması gibi tedavi ve hasta ile ilişkili faktörler patolojik bulgularımızın kliniğe uyarlanmasını güçleştirmiştir. Sonuçta olgulara sadece patolojik bulgular ve dosya bilgileri ile yaklaşımda bulunmak yerine olguların durumunu bilen bir klinisyen ile ortak bir kliniko-patolojik çalışmanın yapılması daha kesin yorumlar yapabilmemizi sağlayacaktır.

Hastaların prognozlarını açıklayamamamıza rağmen biopsi bulgularının hastalarda tedaviyi yönlendirebileceğini gördük. Biopsi ile bazı hastalarda gereksiz pulse steroid tedavi verilmesi önlenirken, diğer olgularda güçlü immun süpresif tedavi gerekeceğini belirtebiliriz. Ancak her koşulda iyi bir kliniko-patolojik diyalog olması gerekmektedir. Klinisyen tanı için yeterli biopsiyi zamanında almakla ve eksiksiz klinik bilgi vererek patoloğa yardımcı olurken patologda tedaviyi yönlendirmek için en kısa sürede (6 saat) tanı ile klinisyene yardımcı olmalıdır.

SONUÇ

Banff klasifikasyonu transplante böbrek biopsilerinde ışık mikroskopi düzeyinde bazı bulguları elimine ederek rejeksiyona yönelik basit bir klasifikasyon ve biopsi standardizasyonu getirmiştir.

Bizde bu güne kadar incelediğimiz biopsi materyallerini bu klasifikasyon ışığında tekrar değerlendirdik. Olgularda AR derecelendirmesini yaptık ve olguların tedavileri ile klinik izlemleri ile son durumlarını ortaya koyduk.

Anabilim dalımızda incelenen 56 olguya ait 72 materyalden 58 iğne biopsisi Banff klasifikasyonuna göre değerlendirildi. Bu klasifikasyona göre biopsilerden %15.52'i yetersiz, %25.86'sı sınır yeterlilikte idi. Yeterli olan iğne biopsilerinin sayısı 34 (%58.62) idi. Yetersiz biopsilere histolojik tanı konmadı ve derecelendirme yapılmadı. Biopsi yetersizlikleri iğne çaplarının standart olmaması, İF parçasının kör olarak ayrılması, biopsinin küçük ve tek olması gibi multifaktöryel nedenlere bağlandı. Rejeksiyon bulguları yamalı şekilde olduğundan biopsi boyutlarındaki bu farklılıkların lezyonlu alanın histopatolojiye yansımaları engelleyebileceği düşünüldü.

Tüm iğne biopsilerindeki 18 AR (%36.73) olgusunun 6'sı minimal, 6'sı orta dereceli, 6'sı şiddetli dereceliydi. KAN zeminindeki AR 6 olguda saptandı. Bunlar AR olgularına katılırlarsa AR oranı %48.98'e ulaşıyordu. KAN 9 (%18.36) olguda saptandı. Vericiye bağlı değişiklikler %8.16 olarak saptandı. Geriye kalan biopsilerde sınır değişiklikler, normal histoloji ve rejeksiyon dışı patolojiler saptandı. Bu sınıflamaya göre tanı alan olguların oranları diğer değişik sınıflamalara göre konulan tanı oranlarına yakındır. Ancak bu sınıflama daha objektif ve kolay görünmektedir. Sadece tübülitin skorlanması patoloğların konsantre olduğu sahaların farklılığı nedeniyle sorunluydu. Bu da sınır değişiklikler olan olguların minimal AR'dan ayırımında veya vasküler lezyonların olmadığı orta dereceli AR'nun, minimal AR'dan ayırımında güçlük yaratmaktaydı.

AR tanısı alan olguların 16'sında AR için tedavi yapılmıştı. Tedavi sonrası hastaların %50'si tedaviye parsiyel veya tam yanıt verdiler ancak zaman içinde 15'i çeşitli nedenlerle izlemiden çıktı. Olguların

izlemden çıkmasında düzenli bir protokole bağı yeterli tedavi uygulanmaması veya biopsiye yansımaya farklı tedavi gerektiren lezyonlar neden olabilir. Tedaviye yanıtızlık oranlarının yüksek olmasının bir diğer nedeni de kliniğın tedaviye yanıt aldığı hastalarda biopsi yapmayı başlangıçtan itibaren sorunlu ve tedaviye yanıtız olgularda biopsi yapmış olmasıdır. Halen izlemde olan olguların minimal AR tanısı alan olgular olması ve izlemden çıkan olguların yüksek dereceli rejeksiyona sahip olgular olması rejeksiyonun Banff klasifikasyonuna göre derecelendirilmesinin anlamlı olduğunu düşündürüyor.

Banff klasifikasyonunun uygulanması transplant biopsilerinin değerlendirilmesinde kolaylıklar sağlayacaktır. Ancak rejeksiyonla ilgili olarak diğer kriterlerin ve rejeksiyondaki damar değişikliklerinin yamalı oluşu göz önünde tutulmalıdır.

Bu retrospektif kliniko-patolojik çalışma Banff klasifikasyonuna göre biopsi bulguları ile hastaların klinik gidişini saptamaya yönelikti. Klinik korelasyonunun sadece dosyadan sağlanacak bilgilere bağı kalması ve bazı bilgileri elde edememiz nedeniyle çalışmamız sınırlı kalmıştır. Ancak biopsi ile klinik korelasyonun kurulması için bir adım olması önem taşımaktadır. İleride daha ayrıntılı rejeksiyon kriterleri ile olguların ayrıntılı klinik bilgilerinin de sağlanabileceği bir kliniko-patolojik çalışmayla olgular daha iyi değerlendirilebilecektir.

ÖZET

Renal transplantasyon yapılmış hastaların takibinde iğne biopsi tanı ve ayırıcı tanıda önemli role sahiptir. Olgularda rejeksiyon ve Cy A nefrotoksisitesinin ayırımı biopsi endikasyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır. Tanımlanan değişikliklerin bir kısmı ikisi içinde nonspesifiktir ve bazen immunhistokimyasal yöntemler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Banff klasifikasyonu rejeksiyonun tanısı ve derecelendirmesi için yayınlanmış son sınıflamadır. Işık mikroskopi düzeyinde rejeksiyon tanısı için tübülit ve vasküler inflamasyon ön plana alınmış, Cy A nefrotoksisitesi içinde arterioler hyalinozis spesifik lezyon olarak kodlamaya girmiştir.

Bizde bu son sınıflamayı iğne biopsi materyallerimizde uygulamayı ve hastaların prognozlarını karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla anabilim dalımızda incelenmiş 56 hastanın 72 materyalinden 58 iğne biopsi materyaline Banff klasifikasyonu uygulandı. Olguların izlemelerine bakıldı. Biopsi materyallerinin %15.52'si yetersiz, %25.86'sı sınır yeterlilikte, %58.62'si ise yeterli idi. AR tanısı alan 18 olgunun (%36.73) 6'sı minimal, 6'sı orta dereceli, 6'sı şiddetli dereceli idi. KAN zemininde AR 6 olguda saptandı (toplam AR %48.98). KAN 9 olguda (%18.36) saptandı. Sınır değişiklikler dışındaki olgular normal, diğerleri (nonspesifik değişiklikler ve Cy A nefrotoksisitesi-arteriolopati) olarak tanı aldı. Olguların %8.16'sında verici değişiklikleri, %27.91'inde Cy A arterioler değişikliği vardı.

AR tanısı alan 18 olgudan 16'sında AR tedavisi yapılmıştı. Olgulardan 3'ü halen izlemdeydi. Rejeksiyon dışı tanıları olan 15 olgudan bazılarında tedavi yapılmış ancak yanıt alınamamıştı, bunlardan 7'si izlemdeydi. Ayrıca Cy A'ya bağlı KAN değişiklikleri olan 2 olgu izlemdeydi.

Bu çalışmada Banff klasifikasyonunun uygulanmasının kolay olduğu ancak tübülitin skorlanmasında bazı güçlükler bulunduğu görülmüştür. Çalışmanın klinik ile korelasyonu bazı yetersizlikler nedeniyle prognozla ilgili yeterli açıklama getirememiştir. Ancak bu ön çalışmanın ardından kliniko-patolojik biopsi ve izlem protokollerinin yapılması ile biopsi ve prognoz arası daha kesin yorum için çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS: Immunity to tissue transplants. Cellular and Molecular Immunology de. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1991, 319-333.
2. Alexopoulos E, Leontsini M, Daniilidis M, Sakellariou G, Visvardis G, Papadimitriou M: Differentiation between renal allograft rejection and cyclosporine toxicity: A clinicopathological study. *Am J Kidney Dis* 18 (1): 108-115, 1991.
3. Alpers CE, Hudkins KL, Davis CL, Marsh CL, Riches W, McCarty JM, Benjamin CD, Carlos TM, Harlan JM, Lobb R: Expression of vascular cell adhesion molecule-1 in kidney allograft rejection. *Kidney Int* 44: 805-816, 1993.
4. Bergstrand A, Bohman SO, Farnsworth A, Gokel JM, Krause PH, Lang W, Mihatsch MJ, et al: Renal histopathology in kidney transplant recipients, immunosuppressed with cyclosporin A: Results of an international workshop. *Clin Nephrol* 24(3): 107-119, 1985.
5. Bishop GA, Hall BM, Duggin GG, Horvath JS, Sheil AGR, Tiller DJ: Immunopathology of allograft rejection analyzed with monoclonal antibodies to mononuclear cell markers. *Kidney Int* 29: 708-717, 1986.
6. Burdick JF, Beschorner WE, Smith WJ, McGraw D, Bender WL, Williams GM, Solez K: Characteristics of early routine renal allograft biopsies. *Transplantation* 38: 679-684, 1984.
7. Cohen JJ, Harrington JT, Kassirer JP, Madias NE, Zusman CJ: Cyclosporine nephrotoxicity. Principal discussant: Bryan D. Myers. *Kidney Int* 30: 964-974, 1986.
8. Curschellas E, Landman J, Düring M, et al: Morphologic findings in "zero hour" biopsies of renal transplants. *Clin nephrol* 36: 215-222, 1991.
9. d'Ardenne AJ, Dunnill MS, Thompson JF, McWhinnie D, Wood RFM, Morris PJ: Cyclosporin and renal graft histology. *J Clin Pathol* 39: 145-151, 1986.
10. Demetris AJ, Banner B, Yousem SA, Randhawa P, Zerbe A, Nakamura K, Hartman G: Rejection of solid organ allografts: An overview of mechanisms and morphology. The Handbook of Transplant Management da.(Ed: Makowka L) Austin Georgetown, R.G. Landes Company, 1991, 688-742.
11. Dooper IMM, Bogman MJJT, Hoitsma AJ, Maass CN, Vooijs PG, Koene RAP: Immunocytology of urinary sediments as a method of differentiating acute rejection from other causes of declining renal graft function. *Transplantation* 52: 266-271, 1991.

12. Duijvestijn D, Kok M, Miyasaka M, Vriesman PVB: ICAM-1 and LFA-1/CD 18 expression in chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 25: 2867-2868, 1993.
13. Dunn J, Golden D, Van Buren C, Lewis RM, Lawen J, KAHAN BD: Causes of graft loss beyond two years in the cyclosporine era. *Transplantation* 49: 349-353, 1990.
14. Dunnill MS: Renal transplantation. Pathological basis of renal disease'de. 2th ed Baillière Tindall, 1984: 412-429.
15. Dunnill MS: Histopathology of rejection in renal transplantation. Morris PJ (ed) Kidney transplantation principles and practise (third edition) (Ed Morris PJ), WB Saunders Company, 1988: 439-472.
16. Farnsworth A, Hall BM, Ng ABP, Duggin GG, Horvath JS, Sheil AGR, Tiller DJ: Renal biopsy morphology in renal transplantation. A comparative study of the light-microscopic appearances of biopsies from patients treated with cyclosporin A or azathioprine prednisone and antilymphocyte globulin. *Am J Surg Pathol* 8: 243-252, 1984.
17. Fellström B, Larsson E, Tufveson G: Strategies in chronic rejection of transplanted organs: A current view on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Transplant Proc* 21: 1435-1439, 1989.
18. Finkelstein FO, Siegel NJ, Bastl C, Forrest JN, Kashgarian M: Kidney transplant biopsies in diagnosis and management of acute rejection reactions. *Kidney Int* 10: 171-178, 1976.
19. Foster CM, Rowe PA, Dennis MJS, Morgan AG, Burden RP, Blamey RW: Characteristics of cadaveric renal allograft recipients developing chronic rejection. *Annals of the Royal Collage of the Surgeons of England* 72: 23-26, 1990.
20. Fuggle SV, McWhinnie DL, Chapman JR, Taylor HM, Morris PJ: Sequential analysis of HLA-Class II antigen expression in human renal allografts. *Transplantation* 42: 144-150, 1986.
21. Gray DWR, Richardson A, Hughes D, Fuggle S, Dunnill M, Higgins R, McWhinnie D, Morris PJ. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation* 53:1226-1232, 1992.
22. Haamed A, Truong LD, Price V, Kruhenbuhl O, Tschopp J: Immunohistochemical localization of Granzyme B antigen in cytotoxic cells in human tissues. *Am J Pathol* 138: 1069-1075, 1991.
23. Haamed A, Olsen KJ, Cheng Lirong, Fox WM, Hruban RH, Podack ER: Immunohistochemical identification of cytotoxic lymphocytes using human perforin monoclonal antibody. *Am J Pathol* 140: 1025-1030, 1992.

24. Habib R, Zurowska A, Hinglais N, Gubler MC, Antignac C, Niaudet P, Broyer M, et al: A specific glomerular lesion of the graft: Allograft glomerulopathy. *Kidney Int* 44: 104-111, 1993.
25. Hall BM, Duggin GG, Philips J, Bishop GA, Horvath JS, Tiller DJ. Increased expression of HLA-DR antigens on renal tubular cells in renal transplants: Relevance to the rejection response. *Lancet* August 4 :247-251, 1984
26. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS: The significance of the Anti-Class I antibody response. I clinical and pathologic features of Anti-Class I mediated rejection. *Transplantation* 49: 85-91, 1990.
27. Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS: The significance of the anti-class I response. *Transplantation* 53: 550-555, 1992.
28. Hansson GK, Geng YJ, Holm J, Stemme S: Lymphocyte adhesion and cellular immune reactions in chronic rejection and graft arteriosclerosis. *Transplant Proc* 25: 2050-2051, 1993.
29. Hayry P: Transplant aspiration cytology. Quality control analysis in 1984. *Transplant Proc* 17: 2100-2105, 1985.
30. Hayry P, Renkonen R, Leszczynski D, Mattila P, Tiisala S, Halttunen J, Turunen JP, Partanen T, Rinta K: Local events in graft rejection. *Transplant Proc* 21(4): 3716-3720, 1989.
31. Hayry P, Lautenschlager I: Fine-needle aspiration biopsy in transplantation pathology. *Semin Diag Pathol* 9(3): 232-237, 1992.
32. Herrera GA, Alexander RW, Cooley CF, Luke RG, Kelly DR, Curtis JJ, Gockerman JP: Cytomegalovirus glomerulopathy: A controversial lesion. *Kidney Int* 29: 725-733, 1986.
33. Hruban RH, Beschorner WE, Baumgartner WA, Augustine SM, Ren H, Reitz BA, Hutchins GM: Accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients is associated with a T-lymphocyte-mediated endothelialitis. *Am J Pathol* 137: 871-882, 1990.
34. Huraib S, Goldberg H, Katz A, Cardella CJ, deVeber GA, Cook GT, Uldall PR: Percutaneous needle biopsy of the transplanted kidney: Technique and complications. *Am J Kidney Dis* 14(1):13-17, 1989.
35. Kasgarian M: Immunocomplex. Atlas of Diagnostic Immunohistopathology de. (Eds True LD, Rosai J). Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1990, 17.32-17.33
36. Kasiske BL, Kalil RSN, Lee HS, Rao KV: Histopathologic findings associated with a chronic, progressive decline in renal allograft function. *Kidney Int* 40: 514-524, 1991.

37. Kincaid-Smith P: Histological diagnosis of rejection of renal homografts in man. *Lancet* 2: 849-851, 1967.
38. Kincaid-Smith P, Whitworth J: *Transplantation. The kidney. A clinico-pathological study*'de (second edition). Oxford, London, Edinburgh, Boston, Palo Alto, Melbourne, Blackwell scientific publications, 1987, 286-298.
39. Kolbeck P, Scheinman JI, Sanfilippo F: Acute cellular rejection and cyclosporine nephrotoxicity monitored by biopsy in a renal allograft recipient: The differentiation of drug nephrotoxicity from rejection by phenotyping of cellular infiltrates. *Arch Pathol Lab Med* 110: 389-393, 1986.
40. Kolbeck P, Wolfe JA, Burchette J, Sanfilippo F: Immunopathologic patterns of cyclosporine deposition associated with nephrotoxicity in renal allograft biopsies. *Transplantation* 43: 218-224, 1987.
41. Kormendi F, Amend WJC: The importance eosinophil cells in kidney allograft rejection. *Transplantation* 45: 537-539, 1988.
42. Krensky AM: T cells in autoimmunity and allograft rejection. *Kidney Int* 45 (suppl 44): s50-s56, 1994.
43. Kuo P, Monaco AP: Chronic rejection and suboptimal immunosuppression. *Transplant Proc* 25: 2082-2084, 1993.
44. Lipman ML, Stevens AC, Bleackley RC, Helderan JH, McCune TR, Harmon WE, Shapiro ME, et al: The strong correlation of cytotoxic T lymphocyte-specific serine protease gene transcripts with renal allograft rejection. *Transplantation* 53: 73-79, 1992.
45. Lowry RP, Takeuchi T, Cremisi H, Konieczny B, Someren A: Chronic rejection of organ allografts may arise from injuries sustained in recurring foci of acute rejection that resolve spontaneously. *Transplant Proc* 25: 2103-2105, 1993.
46. Maryniak RK, First MR, Weiss MA: Transplant glomerulopathy: Evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 27: 799-806, 1985.
47. Matas AJ, Sibley R, Mauer M, Sutherland D, Simmons R, Najarian J: The value of needle renal allograft biopsy. *Ann Surg* 197: 226-237, 1983.
48. Matas AJ, Sablay L, Tellis VA, Kuemmel P, Soberman R, Veith FJ: The value of needle renal allograft biopsy. II: Reflection of the acute rejection changes throughout the kidney by percutaneous biopsy. *Transplantation* 38: 92-93, 1984.
49. Matas AJ, Tellis VA, Sablay L, Quinn T, Soberman R, Veith FJ: The value of needle renal allograft biopsy. III. A prospective study. *Surgery* 98: 922-925, 1985.

50. Mathew TH: Renal transplantation: Contributions of Priscilla Kincaid-Smith. *Kidney Int* 44 (Suppl 42): s99-s103, 1993.
51. McWhinnie DL, Thompson JF, Taylor HM, Chapman JR, Bolton EM, Carter NP, Wood RPM, Morris PJ: Morphometric analysis of cellular infiltration assessed by monoclonal antibody labeling in sequential human allograft biopsies. *Transplantation* 42: 352-358, 1986.
52. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B: Morphology of cyclosporin nephropathy. *Prog Allergy* 38: 447-465, 1986.
53. Mihatsch MJ: Selectivity has its price: Personal experiences with cyclosporine over the last 10 years. *Transplant Proc* 24(suppl 2), 67-70, 1992.
54. Mihatsch MJ, Gudat F: Pathology of transplanted kidney: Transplant-pathology for beginners. XIVth European congress of pathology Innsbruck Austria September 5 - 10 1993
55. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F: Morphological criteria of chronic rejection: Differential diagnosis, including Cyclosporine nephropathy. *Transplant Proc* 25: 2031-2037, 1993.
56. Millard PR; Herbertson BM, Evans DB: Renal biopsy in clinical management of renal transplantation: A light-microscopy study. *Lancet* 1: 113-116, 1970.
57. Modena FM, Hostetter TH, Salahudeen AK, Najarian JS, Matas AJ, Rosenberg ME: Progression of kidney disease in chronic renal transplant rejection. *Transplantation* 52: 239-244, 1991.
58. Monga G, Mazzucco G, Novara R, Reale L: Intertubular capillary changes in kidney allografts: An ultrastructural study in patients with transplant glomerulopathy. *Ultrastruct Pathol* 14: 201-209, 1990.
59. Morita T, Churg J: Mesangiolysis. *Kidney Int* 24: 1-9, 1983.
60. Morozumi K, Thiel G, Albert FW, Banfi G, Gudat F, Mihatsch MJ. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriolopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 38:1-8, 1992.
61. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33: 590-600, 1988.
62. Nadasdy T, Ormos J, Stiller D, Csajbok E, Szenohradzky P: Tubular ultra structure in rejected human renal allografts. *Ultrastruct Pathol* 12: 195-207, 1988.
63. Najarian JS, Matas AJ: The present and future of kidney transplantation. *Transplant Proc* 23: 2075-2082, 1991.

64. Nast CC, Cohen AH: Pathology of kidney transplantation. Handbook of kidney transplantation First edition (Ed. Danovitch GM) da Boston/Toronto/London Little Brown and Company, 1992, 263-285.
65. Neild GH, Reuben R, Hartley RB, Cameron JS: Glomerular thrombi in renal allografts associated with cyclosporin treatment. *J Clin Pathol* 38: 253-258, 1985.
66. Neild GH, Taube DH, Hartley RB, Bignardi L, Cameron JS, Williams DG, Ogg CS, Rudge CJ: Morphological differentiation between rejection and cyclosporin nephrotoxicity in renal allografts. *J Clin Pathol* 39: 152-159, 1986.
67. Nickerson PW, Steurer W, Steiger J, Strom TB: In the pursuit of the "Holy Grail". Allograft tolerance. *Kidney Int* 45 (suppl 44): s40-s49, 1994.
68. Oberholzer M, Torhorst J, Perret E, Mihatsch MJ: Minimum sample size of kidney biopsies for semiquantative and quantitative evaluation. *Nephron* 34: 192-195, 1983.
69. Pardo-Mindan FJ, Guillen F, Virto R, Marigil MA, Errasti P: Kidney allograft biopsy: A valuable tool in assessing the diagnosis of acute rejection. *Clin Nephrol* 24: 37-41, 1985.
70. Pardo-Mindan FJ, Salinas-Madrigal L, Idoate M, Garola R, Sola I, French M: Pathology of renal transplantation. *Semin Diag Pathol* 9(3): 185-199, 1992.
71. Parfrey PS, Kuo YL, Hanley JA, Knaack J, Xue Z, Lisbona R, Guttmann RD: The diagnostic and prognostic value of renal allograft biopsy. *Transplantation* 38: 586-590, 1984.
72. Paul LC, Fellström B: Chronic vascular rejection of the heart and the kidney- Have rational treatment options emerged? *Transplantation* 53: 11169-11179, 1992.
73. Paul LC, Hayry P, Foegh M, Dennis MJ, Mihatsch MJ, Larsson E, Fellström B: Diagnostic criteria for chronic rejection / Accelerated graft atherosclerosis in heart and kidney transplants: Joint proposal from the fourth Alexis Carrel Conference on chronic rejection and accelerated arteriosclerosis in transplanted organs. *Transplant Proc* 25: 2022-2023, 1993.
74. Paul LC: Chronic rejection of organ allografts: Magnitude of problem. *Transplant Proc* 25: 2024-2025, 1993.
75. Pelletier RP, Morgan CJ, Sedmak DD, Miyake K, Kincade PW, Ferguson RM, Orosz CG: Analysis of inflammatory endothelial changes, including VCAM-1 expression, in murine cardiac grafts. *Transplantation* 55: 315-320, 1993.
76. Perloff LJ, Goodloe S, Jenis EH, Light JA, Spees EK: Value of one hour renal allograft biopsy. *Lancet* 1294-1295, 1973.

77. Petersen VP, Olsen TS, Kissmeyer-Nielsen F, Bohman SO, Hansen HE, Hansen ES, Skow PE, Solling K: Late failure of human renal transplants; An analysis of transplant disease and graft failure among 125 recipients surviving for one to eight years. *Medicine* 54: 45-71, 1975.
78. Platt JL, Sibley RK, Michael AF: Interstitial nephritis associated with cytomegalovirus infection. *Kidney Int* 28: 550-552, 1985.
79. Pober JS, Cotran RS: The role of endothelial cells in inflammation. *Transplantation* 50: 537-544, 1990.
80. Porter KA: Renal transplantation. Pathology of The Kidney'de (Ed Heptinstall RH) Boston/toronto/London Little, Brown and Company 1992, 1799- 1933.
81. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ: The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK 506: Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 17(1): 60-68, 1993.
82. Rao KV, Rose JK: Incidence, histological pattern, and clinical outcome of rejection episodes occurring in the late posttransplant period. *Transplantation* 40: 631-637, 1985.
83. Rapaport FT, Converse JM, Billingham RE: Recent advances in clinical and experimental transplantation. *JAMA* 237: 2835-2841, 1977.
84. Sadahiro M, McDonald TO, Allen MD: Reduction in cellular and vascular rejection by blocking leukocyte adhesion molecule receptors. *Am J Pathol* 142: 675-683, 1993.
85. Salomon RN, Hughes CCW, Schoen FJ, Payne DD, Pober JS, Libby P: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol* 138: 791-798, 1991.
86. Sanfilippo F, Kolbeck PC, Vaughn WK, Bollinger RR: Renal allograft cell infiltrates associated with irreversible rejection. *Transplantation* 40: 679-685, 1985.
87. Schwartz MM, Cotran RS: Primary renal disease in transplant recipients. *Human Pathol* 7: 455-459, 1976.
88. Seron D., Diaz-Gallo C, Grino JM, Castela AM, Carrera M, Bover J, Alsina J: Characterization of interstitial infiltrate in early renal allograft biopsies in patients with stable renal function. *Transplant Proc* 23: 1267-1269, 1991.
89. Sibley RK, Rynasiewicz J, Ferguson RM, Fryd D, Sutherland DER, Simmons RL, Najarian JS: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immuno-suppressed with cyclosporine and prednisone. *Surgery* :225-234, 1983.

90. Sibley RK, Snover DC: The use and interpretation of biopsies in the management of the post-transplant patient. *Organ Transplantation and Replacement* da. (Ed Cerilli GJ). Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1988, 394-402.
91. Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD: The morphology of "Acute Tubular Necrosis" in man: Analysis of 57 renal biopsies and comparison with the glycerol model. *Medicine* 58: 362-376, 1979.
92. Solez K, Racusen LC, Marcussen N, Slatnik I, Keown P, Burdick JF, Olsen S: Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Kidney Int* 43: 1058-1067, 1993.
93. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen AH, Colvin RB, Croker BP, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44: 411-422, 1993.
94. Solez K, Racusen LC, Olsen S. New approaches to renal biopsy assessment in acute renal failure: Extrapolation from renal transplantation. *Kidney Int* 45 (suppl 44): s65-s69, 1994.
95. Somerville CA, d'Apice AJF: Future directions in transplantation: Xenotransplantation. *Kidney Int* 44 (suppl 42): s112-s121, 1993.
96. Takeda A, Morozumi K, Uchida K, Yokoyama I, Takagi H, Yoshida A, Fujinami T, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ: Is cyclosporine associated glomerulopathy a new glomerular lesion in renal allografts using CSA? Abstract International Congress of Transplantation 1992, Paris
97. Tazelaar HD, Gay RE, Rowan RA, Billingham ME, Gay S: Collagen profile in the transplanted heart. *Hum Pathol* 21: 424-428, 1990.
98. Tilney NL, Whitley WD, Diamond JR, Kupiec-Weglinski JW, Adams DH: Chronic rejections- An undefined conundrum. *Transplantation* 52: 389-398, 1991.
99. Tuazon TV, Schneeberger EE, Bhan AK, McKluskey RT, Cosimi AB, Schooley RT, Rubin RH, Colvin RB: Mononuclear cells in acute allograft glomerulopathy. *Am J Pathol* 129: 119-132, 1987.
100. Vathsala A, Verani R, Schoenberg L, Lewis RM, van Buren CT, Kerman RH, Kahan BD: Proteinuria in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 49: 35-41, 1990.
101. Versluis DJ, Ten KFJW, Wenting GJ, Jeekel J, Weimar W: Histological lesions associated with cyclosporin: Incidence and reversibility in one year old kidney transplants. *J Clin Pathol* 41: 498-503, 1988.

102. von Willebrand E, Hayry P: Cyclosporin-A deposits in renal allografts. *Lancet* 2 : 189-192, 1983.
103. von Willebrand E, Hayry P: Reproducibility of the fine needle aspiration biopsy: Analysis of 93 double biopsies. *Transplantation* 38: 314-316, 1984.
104. Waltzer WC, Miller F, Arnold A, Anaise D, Rapaport FT: Immunohistologic analysis of human renal allograft dysfunction. *Transplantation* 43: 100-105, 1987.
105. Waltzer WC, Miller F, Arnold A, Jao S, Anaise D, Rapaport FT: Value percutaneous core needle biopsy in the differential diagnosis of renal transplant dysfunction. *J Urol* 137: 1117-1121, 1987.
106. Yamaguchi Y, Teraoka S, Yagisawa T, Takahashi K, Toma H, Ota K: Ultrastructural study of cyclosporine-associated arteriopathy in renal allografts. *Transplant Proc* 21: 1517-1522, 1989.
107. Zollinger HU, Mihatsch MJ: Kidney transplantation Renal pathology in biopsy. Light. electron and immunofluorescent microscopy and clinical aspects'de . Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 1978: 564-608