

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TRANSPLANT BÖBREK BİYOPSİSİ YAPILAN HASTALARIN
KLİNİK VE PATOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre Sedar Saygılı

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nurhan Seyahi

İSTANBUL – 2012

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
KISALTMALAR.....	2
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	3
AMAÇ	8
HASTALAR VE YÖNTEM	9
İSTATİSTİK YÖNTEM.....	11
BULGULAR	12
TARTIŞMA	25
ÖZET	31
ABSTRACT	33
KAYNAKLAR.....	35

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, tecrübe ve bilgilerini aktaran Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Teoman Soysal başta olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin konusunun belirlenmesinden, basılmasına kadar her aşamada, bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, danıştığım tüm konularda yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. Nurhan Seyahi' ye teşekkür ederim. Tezime katkılarından dolayı Patoloji ABD Uzmanı Dr. Haydar Durak'a teşekkür ederim.

Tezimi hazırlamam esnasında arşiv taramamda yardımcı olan Transplantasyon Polikliniği Hemşiresi Emine Özel Çakır'a ve poliklinik sekreteri Aynur Demir Madenci' ye teşekkür ederim.

Tıp eğitimimi sayelerinde tamamladığım, tüm hayatım boyunca her zaman destekleri yanımda olan sevgili annem Fatma Saygılı ve babam Ahmet Saygılı' ya ve son olarak sevgili eşim Nihal' e tezimi hazırladığım tüm aşamalarda her zaman yanımda, bana destek olduğu için teşekkürler ederim.

Dr. Emre Sedar Saygılı

İstanbul - 2012

KISALTMALAR

AAR	: Antikor Aracılıklı Rejeksiyon
ACE-İ	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AR	: Akut Rejeksiyon
ARB	: Anjiyotensin -II Reseptör Blokerleri
ASR	: Akut Selüler Rejeksiyon
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
CMV	: Sitomegalovirüs
DM	: Diabetes Mellitus
GGF	: Gecikmiş Greft Fonksiyonu
GN	: Glomerülonefrit
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	: Human Lökosit Antijen
HPL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
KAN	: Kronik Allogreft Nefropatisi
KNI	: Kalsinörin İnhibitörü
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
m-TOR	: Target of Rapamycin
PD	: Periton Diyalizi
RRT	: Renal Replasman Tedavisi
RT	: Renal Transplantasyon
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetersizliği
TG	: Triglisericid

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin en iyi ve ekonomik tedavisidir. Ancak bu tedavi yeterli sıklıkta uygulanmamaktadır (1). Gerek canlı vericiden, gerekse kadavradan yapılan başarılı renal transplantasyon (RT) böbrek fonksiyonlarının tamamını yerine getirmektedir. Buna ek olarak, hem tüm böbrek fonksiyonları yerine getirildiğinden, hem de hastalar için diyaliz işleminin oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorluklar ortadan kalktığı için yaşam kalitesi daha iyidir (2). Türk Nefroloji Derneği'nin en son verilerine göre 31.12.2010 tarihi itibari ile ülkemizde takip edilen böbrek nakilli hasta sayısı 7879 'dur (3).

Tüm organ transplantasyonlarında olduğu gibi böbrek naklinde de immünolojik sorunlar tamamen çözülmemiştir. Erken dönemde akut rejeksiyon problemi dışında geç dönemde böbrek fonksiyonlarının giderek bozulmaya yüz tutması, hastalar ve bu konuyla uğraşan hekimler arasında ciddi sıkıntılara yol açmaktadır (4).

1 yıldan sonraki greft sağkalım oranlarında 1988 ile 1994 yılları arasında ancak %4 civarında bir fark olduğunu saptamıştır (5). Transplantasyondan bir yıl sonrası greft kaybı nedenleri incelendiğinde, kronik allogreft disfonksiyonu (%60) ve ölüm (%40) en önemli nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır (6).

Renal allograft disfonksiyonunun araştırılmasında en önemli inceleme yöntemi allograft biyopsisidir (7-9). Post-transplant dönemde birçok klinik durum akut rejeksiyon ile karışabilmektedir (10). Yapılan çalışmalarda biyopsi öncesi ve sonrası tanımlar arasında %40 varan oranlarda farklılıklar bildirilmektedir. Transplant böbreğin histolojik incelemesi doğru tanı ve tedavi açısından büyük yarar sağlar (11). Ancak biyopsinin de kısıtlılıkları bilinmektedir. Çok küçük bir doku parçası ile birçok renal lezyonun kaçırılması mümkündür. Kriterlere uygun yeterlikte biyopsi alınmaması, biyopsinin korteksten alınmaması, hastalığın

böbreği yama tarzında tutması, borderline lezyonlar, biyopsi öncesi alınmış olan tedaviler, kronik parankimal skarların bulunması biyopsinin değerlendirilmesinde kısıtlılıklar oluşturmaktadır.

Biyopsi Endikasyonları:

Transplant böbrek biyopsisi endikasyonları merkezler arasında kısmi farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak genellikle non-invaziv yöntemler ve klinik bulgular ile greft disfonksiyonu açıklanamadığı durumlarda biyopsi yapılmaktadır. Bu biyopsilere “endikasyon biyopsileri” adı da verilmektedir. Belirli merkezlerde belirli zaman aralıklarında yapılan rutin biyopsilere “protokol biyopsisi” adı verilmektedir (12). Son yıllarda protokol biyopsileri de önemli bir araştırma konusu olmuştur. Greft fonksiyonlarında klinik ve laboratuvar bir bozukluk tespit edilmeksizin subklinik rejeksiyonlar ve diğer patolojik bulgular gelişebilmektedir. Protokol biyopsilerinde amaç subklinik aşamada bu lezyonları yakalamak için tarama yapmaktır.

Biyopsi için merkezlerin çoğu tarafından kabul gören endikasyonlar aşağıda sıralanmıştır.

- Post-transplant primer non-fonksiyon
- Erken post-operatif dönemde ATN döneminin üç haftadan uzun sürmesi
- Erken post-operatif dönemde cerrahi problemin olmadığı belirlendikten ve immunsupresif kan düzeyleri optimal olmasına rağmen ve bir kez yapılan anti-rejeksiyon tedavisine rağmen kreatinin yüksekliğinin devam etmesi
- Klinik ve non-invazif yöntemler ile disfonksiyonun açıklanamadığı durumlar
- Nefrotik düzeyde proteinürinin sebat etmesi

2009 yılında yayınlanan Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO) rehberine göre biyopsi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır (13).

- Açıklanamayan, kalıcı kreatinin yüksekliği
- Akut rejeksiyon tedavisi sonrası bazal kreatinin düzeyine dönmeme
- Gecikmiş renal fonksiyon bozukluğu boyunca her 7-10 günde bir
- İlk 1-2 ayda beklenen greft fonksiyonuna ulaşılamazsa
- Yeni başlayan proteinüri
- Açıklanamayan proteinüri ≥ 3.0 gr/gr kreatinin ya da ≥ 3.0 gr 24 saat

Transplant böbrek biyopsisi için kontrendikasyonlar ise nativ böbrek biyopsisi ile benzerdir (nativ böbrek biyopsisi için bir kontrendikasyon olan tek böbrek hariç).

Biyopsi İşlemi:

İnvazif bir işlem olmasına rağmen ultrason eşliğinde ve otomatik tabanca ile yapılan biyopsinin az komplikasyon riski taşıdığı bilinmektedir (14-17).

Allograft biyopsi hazırlığı nativ böbrek biyopsisi ile aynıdır. Başlangıçta hastaya biyopsiden beklenen yararlar ve girişimin potansiyel riskleri detaylı olarak anlatılır. Sonrasında hastadan işlem için izin verdiğine dair yazılı onamı alınır. Biyopsi öncesi hemostaz testleri tamamlanır. Biyopsi sırasında ve sonrasında tansiyonun kontrol altında tutulması gerekir.

Greft ve biyopsi bölgesi palpasyon veya ultrason rehberliğinde belirlenir. Sırtüstü yatan hastanın 12. kosta ile crista iliaca arasında kalan sırt bölgesine konan yastık, palpasyonu kolaylaştırır. Ultrason greft lokalizasyonu ve derinliğinin daha keskin olarak belirlenmesini

sağlar. Biyopsi için transplant böbreğin karın duvarına yakın olan üst veya alt polu tercih edilmeye çalışılır. Daha az travmatik olması nedeniyle günümüzde 16 gauge otomatik biyopsi iğneleri tercih edilmektedir. Yeterli inceleme için iki korteks dokusu biyopsisi alınması gerekmektedir.

Biyopsi sonrası geçici mikroskobik hematüri sık görülür ve klinik önemi azdır. Biyopsi yapılan olguların %3'ünde görülen makroskobik hematüri, kan transfüzyonu yapılmasına, yatış süresinin uzamasına sebep olabilir. Cerrahi girişim gerektiren masif kanamanın kontrolü için greft nefrektomisi veya anjiyografik embolizasyon girişimi nadiren gerekli olur. Biyopsi sonrası arteriyovenöz fistüller gelişebilmektedir (18).

Biyopsinin Değerlendirilmesi:

İdeal olan biyopsi sırasında bir nefropatologun da bulunarak alınan materyalin yeterliliği açısından hasta başında değerlendirmesidir. Biyopsi korteksten alınmalı, Banff 1997 kriterlerine göre tercihen 10 ve daha fazla glomerul ile en az 2 arter içermesi gerekmektedir. Asgari sınır ise 7 glomerul ve bir arterdir (19). Bizim kliniğimizde alınan biyopsiler hasta başında x10 büyütme lup ile incelenmekte, korteks dokusu olup olmadığı değerlendirilmektedir. İnceleme değişik kesitlerde ve en az 24 düzeyden yapılmalıdır. Bu kesitler, kesitler hematoksilin-eosin, periodic acid-Schiff, masson trikrom, periodic acid-methanamin silver(PAMS) ve kongo kırmızı yöntemleri ile boyanmalı ve immunohistokimyasal incelemeler için doku saklanmalıdır.

Histopatolojik inceleme ve rejeksiyonların tanım, evrelemesinde standardizasyon sağlanması için yapılan Kanada'nın Banff kentindeki toplantılar sonrasında ilk sonuçları 1993'de yayınlanan Banff sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır. En son 2008 de "Banff 07 renal allograft patolojisi sınıflaması: yenilikler ve gelecek planları" olarak yayınlanmıştır (20). Banff güncellenmiş-özet hali ile Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Renal allograft biyopsilerinin değerlendirilmesi için sınıflama – Banff 2007
güncellenmiş hali

1. Normal

2. Antikor aracılı değişiklikler

– Aktif rejeksiyon için morfolojik kanıt olmaksızın C4d depolanması

– Akut antikor aracılıklı rejeksiyon

I. ATN benzer minimal inflamasyon

II. kapillar ve/veya glomerüler enflamasyon ve/veya tromboz

III. Arteryal (v3)

– Kronik aktif antikor aracılıklı rejeksiyon

3. Borderline Değişiklikler – Şüpheli Akut T hücre aracılı rejeksiyon

4. T hücre Aracılı Rejeksiyon

– Akut T hücre Aracılı Rejeksiyon (type/grade)

IA. Belirgin intersitisyel inflamasyon (etkilenen parankim>25%) ve orta derecede tubulitis

IB. Belirgin intersitisyel inflamasyon (etkilenen parankim>25%) ve ileri derecede tubulitis

IIA. Hafif-orta dereceli intimal arterit

IIB. Lümen alanının %25 ‘inden fazlasını kaplayan ciddi intimal arterit

III. Transmural arterit ve/veya arteriyal fibrinoid değişiklikler ve mediadaki düz kas hücrelerinde nekroz

– Kronik aktif T hücre Aracılı Rejeksiyon(Kronik allograft arteriopati)

5. İnterstisyel Fibrosis ve Tübüler Atrofi (Spesifik etyoloji için kanıt olmaksızın)

– Grade I. Hafif derecede interstisyel fibrosis ve tübüler atrofi (kortikal alanın %25 inden küçük)

– Grade II. Orta derece interstisyel fibrosis ve tübüler atrofi (kortikal alanın %26–50)

– Grade III. Ciddi derecede interstisyel fibrosis ve tübüler atrofi (kortikal alanın %50 den fazlası)

6 – Diğer

Solez K et al (20) den adapte edildi

AMAÇ

Uzun dönemdeki surviye ve allogreft fonksiyonuna etkili olan ve katkıda bulunan faktörler her merkezde farklılıklar gösterdiğinden; bu çalışmada ünitemizden takipli renal allogreft biyopsi yapılmış olan hastaların sonuçlarının klinik ve patolojik açıdan retrospektif olarak değerlendirilmesi, biyopsi sonuçları ve greft sağ kalımları arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Renal Transplantasyon polikliniğinden takipli 2006-2010 yılları arasında renal allogreft biyopsi yapılmış olan ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ABD tarafınca değerlendirilen biyopsiler retrospektif olarak incelemiştir. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi'nde 1990 ile 2010 tarihleri arasında 494 hastaya böbrek nakli yapılmıştır(21). 2006-2010 yılları arasında ise 142 nakil yapılmıştır. 2006 yılından önceki renal allogreft biyopsileri dış merkezde değerlendirildiği için 2006 ile 2010 yılları arasındaki yapılan biyopsiler çalışmaya dâhil edilmiştir. Buradaki amacımız sadece kendi ünitemize ait olan verilerin değerlendirilmesidir. Biyopsi sırasında 18 yaşından küçük olanlar ve poliklinik takibi olmayan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma kapsamına giren 70 hastaya 94 adet biyopsi yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların servis/poliklinik dosya kayıtlarından yaş, cinsiyet, donör tipi, transplant sonrası biyopsi günü, HLA mismatch sayısı, önceki renal replasman tedavisi ve süresi, primer hastalığı, biyopsi sırasında immunsupresif tedavisi, kan basıncı, serum lipidleri, üre, kreatinin, hemogram, kan şekeri, biyopsi yapılma endikasyonları, biyopsi komplikasyonları ve biyopsi sonrası tedavi değişikliği kayıt edilmiştir. Patoloji raporlarındaki veriler incelenerek hastalar tanılarına göre gruplara ayrılmıştır. Hastaların poliklinik dosyaları incelenerek yapılan tetkiklerden hastaların son renal fonksiyonları ve son immunsupresif tedavisi kayıt edilmiştir. Hastalara sadece endikasyon biyopsisi yapılmıştır.

Biyopsi İşlemi:

Hastadan işlem için izin verdiğine dair alınan yazılı onam belgeleri görülmüştür. Biyopsi işlemi sadece yatan hastalara uygulanmıştır. Biyopsi için kontrendikasyonu olmadığı belirlenen, biyopsi için hemostaz parametreleri uygun olan hastalara işlem uygulanmıştır.

Biyopsi işlemi deneyimli bir uzman tarafından ultrason rehberliğinde tek kullanımlık 16G otomatik iğne ile yapılmıştır. İki kore biyopsi alınmıştır. Biyopsi sonrası hastalar biyopsi yerine yapılan manüel kompresyon sonrasında kum torbası ile kompresyon uygulayarak yatak istirahatına alınmıştır. Vital bulguları yakın takip edilerek, 4 saat sonra kum torbası ile kompresyona ara verilerek yatak istirahatına devam edilmiştir. Hematüri takibi ve hemogram takibi yapılmıştır. Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırılan örnekler immunfloresan inceleme için ayrıldıktan sonra fikse edilerek parafin bloklar elde edilerek ışık mikroskopik inceleme için 2 lam hematoksilen-eosin, 2 lam periodic acid-Schiff, 1 lam masson trikrom, 1 lam periodic-acid silver methanamin ve 1 lam kongo kırmızı ile boyanmıştır. Ayrıca IgA, IgG, IgM, C3, C1q ve fibrinojen için değişik ticari antikorlar kullanılarak immunflorensans mikroskopik inceleme yapılmıştır. Son 2 yıldır C4d ve SV-40 boyaları yapılmıştır. Histopatolojik incelemede Banff sınıflamasına göre kantitatif değerlendirme yapılmıştır.

İSTATİSTİK YÖNTEM

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Nümerik verilerden normal dağılıma uyan parametrik veriler student t testi ile normal dağılıma uymayanlar ise Mann-Whitney U testiyle değerlendirildi. Bağımlı gruptan elde edilen nümerik verilerin karşılaştırılmasında eşlenmiş örnekli t-testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ve Fischer Exact testi ile değerlendirildi. Survi hesaplanmasında Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Kategorik faktörlerin sürviye etkisi log-rank analizi ile hesaplandı. Birden çok faktörün surviye etkisi cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Hesaplamalarda ve grafiklerin çiziminde SPSS 17.0(SPSS inc, IL, USA) programı kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

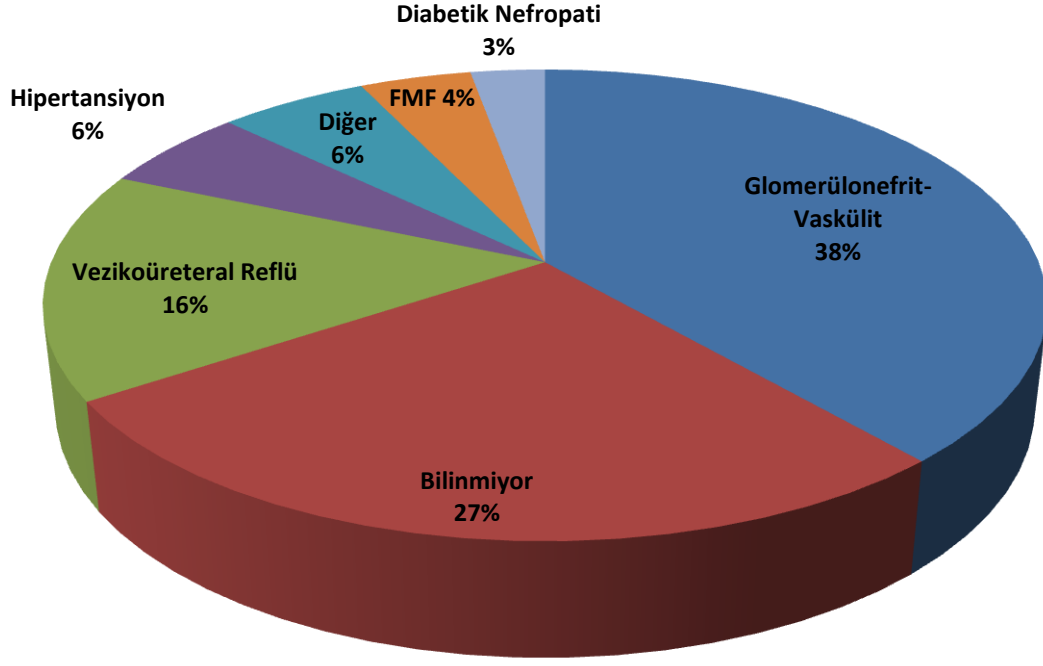
BULGULAR

Çalışma kapsamına giren 70 hastanın 51'i erkek, 19'u kadındır. 70 hastaya 94 adet biyopsi yapılmıştır. Hastaların biyopsi sırasındaki ortalama yaşları 35.7 ± 12.3 olarak bulundu (Yaş Aralığı:18-60 Ortanca:33.5). Nakillerin 54(%77.1)'sı canlı, 16(%22.9)'ü kadavradan yapılmıştır. Hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 2 de görülmektedir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik bulguları

	n:70
Biyopsi sırasındaki yaş (yıl)	35.7±12.3
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	51/19
Canlı/Kadavra Verici	54/16
HLA uyumsuzluğu	2.6±0.9
Renal replasman tipi	
Preempitif	1
Hemodiyaliz	57
Periton diyalizi	12
Renal replasman süresi (ay)	33.6±28.02
HBsAg (+)	1
Anti- HCV (+)	6

Hastaların SDBY'nin en sık nedeni glomerülo nefrit-vaskülit'idi(%38). Hastaların %27'sinde ise etyolojisi bilinmiyordu. Hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine yol açan primer hastalıkların oranları Şekil 1 de verilmiştir.



Şekil 1. Hastalarda son dönem böbrek yetmezliğine yol açan primer hastalıkların oranları

Hastaların 52'sine bir kez biyopsi yapılırken 18 hastaya birden çok kere biyopsi yapılmıştır. 14 hastaya ikişer kez, iki hastaya üçer kez, iki hastaya dört kez biyopsi yapılmıştır. Mükerrer biyopsiler mevcut bozukluğun progresyonu nedeniyle yapılmıştır.

Biyopsi sonrası transfüzyon gerektirecek masif kanama ve böbrek kaybı gibi major komplikasyon gelişmediği tespit edilmiştir.

Biyopsileri 45'i transplant sonrası ilk 1 yıllık dönemde yapılmıştır, 49 biyopsi ise nakilden 1 yıl sonra yapılmıştır.

Biyopsilerin 59'unda biyopsi öncesi en belirgin patolojik bulgu kreatinin yüksekliği, 13'ünde nefrotik düzeyde proteinüri, 13'ünde ise kreatinin yüksekliği ve nefrotik düzeyde proteinüri, 9'unda primer non-fonksiyone greft ve uzamış akut tübüler nekroz idi. Yapılan biyopsilerdeki ortalama glomerül sayısı 17.7 ± 10.7 olarak tespit edilmiştir. Biyopsi sonuçları gruplara ayrıldığında sadece akut selüler rejeksiyon tanısı olan biyopsilerin 22(%23.4) ile ilk

sırayı aldığı gözlemlendi. Biyopsi sonuçlarının patolojik tanılarının dağılımı Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. *Biyopsi patolojik tanılarının dağılımı*

	Sayı	Yüzde
Akut Selüler Rejeksiyon	22	23.4
İntersitisyel Fibrozis Tübüler Atrofi	17	18.1
Akut Tübüler Hasar	13	13.8
Akut Selüler Rejeksiyon + Diğer ¹	8	8.5
Kalsinörin İnhibitörü Toksikitesi	7	7.4
Nüks/de nova GN + KNI Toksikitesi	5	5.3
Nüks/de novo Glomerülonefrit	4	4.3
Akut İntersitisyel Nefrit	3	3.2
Nekroz	3	3.2
Akut Tübüler Hasar + Diğer ²	3	3.2
Antikor Aracılıklı Rejeksiyon + Diğer ³	4	4.3
Akut Tübüler Hasar + Akut Selüler Rejeksiyon	2	2.1
Diğer ⁴	2	2.1
Yetersiz Materyal	1	1.1
Toplam	94	100.0

¹ : İntersitisyel Fibrozis Tübüler Atrofi, Kalsinörin İnhibitörü Toksikitesi, Nüks/de novo Glomerülonefrit tanılarını içermektedir.

² : İntersitisyel Fibrozis Tübüler Atrofi, Kalsinörin İnhibitörü Toksikitesi, Nüks/de novo Glomerülonefrit tanılarını içermektedir.

³ : Akut Selüler Rejeksiyon, Nüks/de novo Glomerülonefrit tanılarını içermektedir.

⁴ : Ateroskleroz , oksalozis

Birinci yıl öncesi ve sonrası patolojik bulguların görülme sıklıkları incelendiğinde akut rejeksiyon ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi görülme sıklıkları açısından anlamlı fark görülmemiştir(p:0.1). İntersitisyel fibrozis tübüler atrofi ve nüks/de novo glomerülonefrit birinci yıl sonrası artarken, akut tübüler hasar ilk yıl daha fazla olarak gözlemlendi (p:0.01)(Tablo 4).

Tablo 4. 1. yıl öncesi ve sonrası biyopsilerde patolojik bulguların görüleme sıklıkları

	1. yıldan önceki biyopsiler	1. yıldan sonraki biyopsiler	P
Akut Selüler Rejeksiyon	19	15	AD
Kalsinörin İnhibitörü Toksikitesi	8	12	AD
Akut Tübüler Hasar	18	2	0.01
IFTA	2	19	0.01
Nüks/de novo Glomerülonefrit	1	14	0.01

AD: Anlamlı Değil

Biyopsi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları ile koyulan ön tanıların 65(%69.2) biyopside histopatolojik bulgular ile uyumlu olduğu gözlenirken, 29 (%30.8) biyopside ise değiştiği görülmüştür.

94 adet biyopsiden 3 tanesi nekroz, 1 tanesi yetersiz materyal olarak tespit edilmesi nedeniyle 90 biyopsi alt grup analizleri için incelenmiştir.

Biyopsiler akut rejeksiyon tespit edilen ve edilmeyenler şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında istatistikî açıdan anlamlı farklılık tespit edilemedi. Parametreler Tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5: Biyopsilerinde akut rejeksiyon tespit edilen ve edilmeyenler hastaların biyokimyasal parametreleri

	AKUT SELÜLER REJEKSİYON		p
	(+) n:34	(-) n:56	
Üre(mg/dL)	104.2±46.3	102.9±57.1	AD
Kreatinin(mg/dL)	3.37±2.4	3.1±2	AD
Ürik asit(mg/dL)	6.9±1.9	6.9±1.5	AD
Kalsiyum(mg/dL)	8.7±0.9	8.8±0.9	AD
Albümin(g/dL)	3.4±0.6	3.4±0.7	AD
Fosfor(mg/dL)	4±1.4	4.2±1.8	AD
Hemoglobin(g/dL)	10.5±2.2	10.6±1.9	AD
Total Kolesterol(mg/dL)	184±41	194±49	AD
LDL(mg/dL)	108±32	111±40	AD
Trigliserid(mg/dL)	178±87	170±94	AD
HDL(mg/dL)	40±11	42±15	AD

AD: Anlamlı Değil

Kalsinörin inhibitörü toksisitesi tespit edilen ve edilmeyenler hastalardaki tacrolimus ve siklosporin kullanımı karşılaştırıldığında siklosporin kullananlarda toksisitenin daha fazla olduğu tesbit edildi (p:0.002). (Tablo 6) Çalışmadaki 4 hasta sirolimus, 2 hasta ise everolimus kullanmakta idi.

Tablo 6: Kalsinörin inhibitörü kullanan hastaların biyopsilerinde ilaç ilişkili toksisite bulguları açısından tacrolimus ve siklosporin kullanımının karşılaştırılması

	Kalsinörin İnhibitörü Toksisitesi		Toplam n:84
	(+) n:20	(-) n:64	
Tacrolimus	11	55	66
Siklosporin	9	9	18

(p:0.002)

Biyopsi sonrası olguların %77.7 sinde tedavi değişimi yapılmıştır. En sık yapılan ise %27.7 ile pulse steroid olmuştur. Tedavi değişikliklerinin dağılımı Tablo 7 da verilmiştir. Tedavi değişikliği bölümünde yer alan diğer kısmını oluşturan veriler ise : a) akut intersitisyel nefrit tespit edilen üç olguda Bactrim kesilerek Dapson'a geçilmiştir. b) Bir hastada nefrektomi kararı alınmıştır c) oksalozis düşünülen bir hastaya piridoksin eklemiştir d) BK virüs şüphesi nedeniyle bir hastaya leflunomid başlanmıştır. e) İki hastaya diyaliz başlanma kararı verilmiştir. f) yetersiz materyal nedeniyle bir hastada biyopsi tekrarına karar verilmiştir. Akut rejeksiyon düşünülerek tedavi başlanan üç hastada biyopsiler uyumlu gelmeyince akut rejeksiyon tedavisi kesilmiştir.

Tablo 7: Biyopsi sonrası tedavi değişikliklerinin dağılımı

	Sayı	Yüzde
Pulse steroid	26	27.7
Değişim yok	21	22.3
Çoklu rejeksiyon tedavisi	11	11.7
Doz modifikasyonu	10	10.6
Yeni immunsupresife geçiş	10	10.6
Diğer	9	9.6
ACE-İ / ARB eklenmesi	4	4.3
Rejeksiyon tedavisinin kesilmesi	3	3.2
Toplam	94	100

Tedavi değişimi yapılan ve halen greft fonksiyonları devam eden toplam 33 hasta bulunmaktadır. Bu hastaların biyopsi kreatinin değerleri ortalaması: 2.8 ± 2 son kreatinin değerleri ortalaması: 1.9 ± 0.9 bulunmuştur. Bağımlı grupların analizi yapıldığında tedavi değişimi sonrası kreatinin de anlamlı olarak düşüş sağlandığı tespit edilmiştir ($p:0.025$).

Çalışmaya alınan 70 hastanın 46' sinin halen greft fonksiyonları devam etmektedir. 24 hastada greft kaybı yaşanmıştır. İki hasta ise vefat etmiştir. (Birin ölüm sebebi bilinmemektedir. Diğer ise subaraknoid kanama nedeniyle kayıp edilmiştir). Hastaların son durumlarının dağılımı Tablo 8 da verilmiştir.

Tablo 8: Hastaların son durumları

	Sayı	Yüzde
Takibe Devam	46	65.7
Diyaliz	19	27.1
İkinci Nakil	3	4.3
Exitus	2	2.9
Toplam	70	100.0

Hastaları greft kaybı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayırarak biyokimyasal ve klinik parametreler açısından karşılaştırıldığında sadece albümin açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Biyopsi sırasındaki albümin seviyesi greft kaybı olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0.03$). Greft kaybı olan hastalar ile greft fonksiyonlarını kaybetmemiş hastalar arasındaki biyopsi sırasındaki farklar Tablo 9 de verilmiştir.

Greft fonksiyonları devam eden hastaların son biyokimyasal parametreleri Tablo 10 'de verilmiştir.

Tablo 9: Greft kaybı olan hastalar ile greft fonksiyonlarını kaybetmemiş hastalar arasındaki biyopsi sırasındaki farklar

	DEVAM	GREFT KAYBI	p
	n:46	n:24	
Cinsiyet Erkek/Kadın	35/11	16/8	AD
Transplant sırasındaki yaş	33.6±12.3	30±13.3	AD
Biyopsi sırasındaki yaş	35.9±12	34.7±12.6	AD
HLA uyumsuzluğu	2.5±0,9	2.7±0.8	AD
Renal replasman süresi (ay)	36.3±29.3	28.3±25	AD
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	124.7±12.6	131.2±17.2	AD
DiastolikKan Basıncı(mmHg)	79.7±8.2	83.3±7	AD
Üre(mg/dL)	93±50.2	106.6±57	AD
Kreatinin(mg/dL)	3±2.1	3.4±2.6	AD
Total Kolesterol(mg/dL)	190.6±45.8	188.7±54.8	AD
HDL(mg/dL)	43±14.8	39.7±10.2	AD
Trigliserid(mg/dL)	181.9±94.8	140.1±60.1	AD
LDL(mg/dL)	107.7±32.1	119.5±46.5	AD
Ürik asit(mg/dL)	6.8±1.6	6.7±1.6	AD
Kalsiyum(mg/dL)	9±0.8	8.7±0.9	AD
Fosfor(mg/dL)	3.9±1.9	4.7±1.3	AD
Albümin(g/dL)	3.6±0.6	3.2±0.7	0.03
Hemoglobulin(g/dL)	11±2.3	10.4±2	AD
Hematokrit(%)	32.5±7	31.8±6.8	AD

AD: Anlamlı Değil

Tablo 10: Greft fonksiyonları devam eden 46 hastanın son biyokimyasal parametreleri

	Ortalama± Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Üre(mg/dL)	64.0±36.1	18.0	181.0
Kreatinin(mg/dL)	1.75±0.89	0.75	4.70
Albümin(g/dL)	3.92±0.44	2.70	4.70
Hemoglobulin(g/dL)	12.6±1.9	9.1	15.6
Hematokrit(%)	38.6±5.5	27.2	49.5
Total Kolesterol(mg/dL)	188.0±42.8	85.0	280.0
HDL(mg/dL)	42.7±13.2	17.0	75.0
Trigliserid(mg/dL)	174.8±100.2	78.0	745.0
LDL(mg/dL)	110.6±32.1	43.0	181.0
Ürik asit(mg/dL)	6.8±1.6	3.0	10.0
Kalsiyum(mg/dL)	9.5±0.6	8.0	11.0
Fosfor(mg/dL)	3.4±0.7	2.0	5.6

Banff sınıflaması sadece akut selüler rejeksiyon tespit edilen biyopsilerde yapılmış olması nedeniyle diğer tanılar için dağılım bilinmemektedir. 70 hastanın 27'sinde en az bir kez akut selüler rejeksiyon(+) bulunmaktadır. Bu hastaların 6'sında Banff sınıflaması yapılmamıştır. 21 hastanın Banff sınıflaması dağılımları ve 6-12. ay fonksiyona devam eden greft sayıları Tablo 11 da verilmiştir. Tablo 12'de 21 hastanın Banff sınıflaması dağılımlarına göre greftleri fonksiyona devam eden ve greft kaybı olanların sayıları verilmektedir. ASR Grade 1 a tanılı 10 hastadan 2' sinde greft kaybı olurken, Grade 1 b tanılı 7 hastanın 4 ünde greft kaybı olmuştur.

Tablo 11: Akut selüler rejeksiyon tanılı 21 hastanın Banff sınıflaması dağılımları ve 6-12. ay fonksiyona devam eden greft sayıları

Banff Sınıflaması	Hasta Sayısı	Fonksiyone eden greft sayısı	
		6 ay	1 yıl
1A	10	10	9
1B	7	7	7
2A	2	2	2
2B	1	1	1
3 SINIF	1	0	0

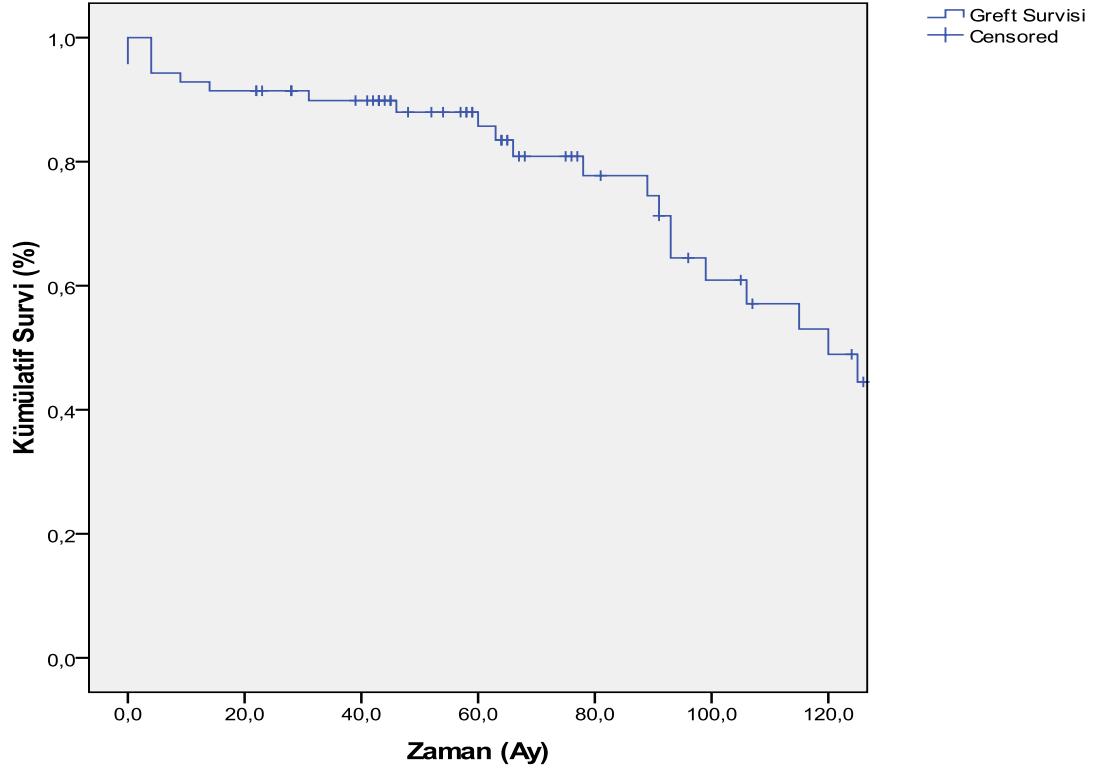
Tablo 12: Akut selüler rejeksiyon tanılı 21 hastanın Banff sınıflaması dağılımları ve greftleri fonksiyona devam eden ve greft kaybı olanların sayıları

Banff Sınıflaması	Hasta Sayısı	Son durumu	
		Greft kaybı	Devam
1A	10	2	8
1B	7	4	3
2A	2	0	2
2B	1	0	1
3 SINIF	1	1	0

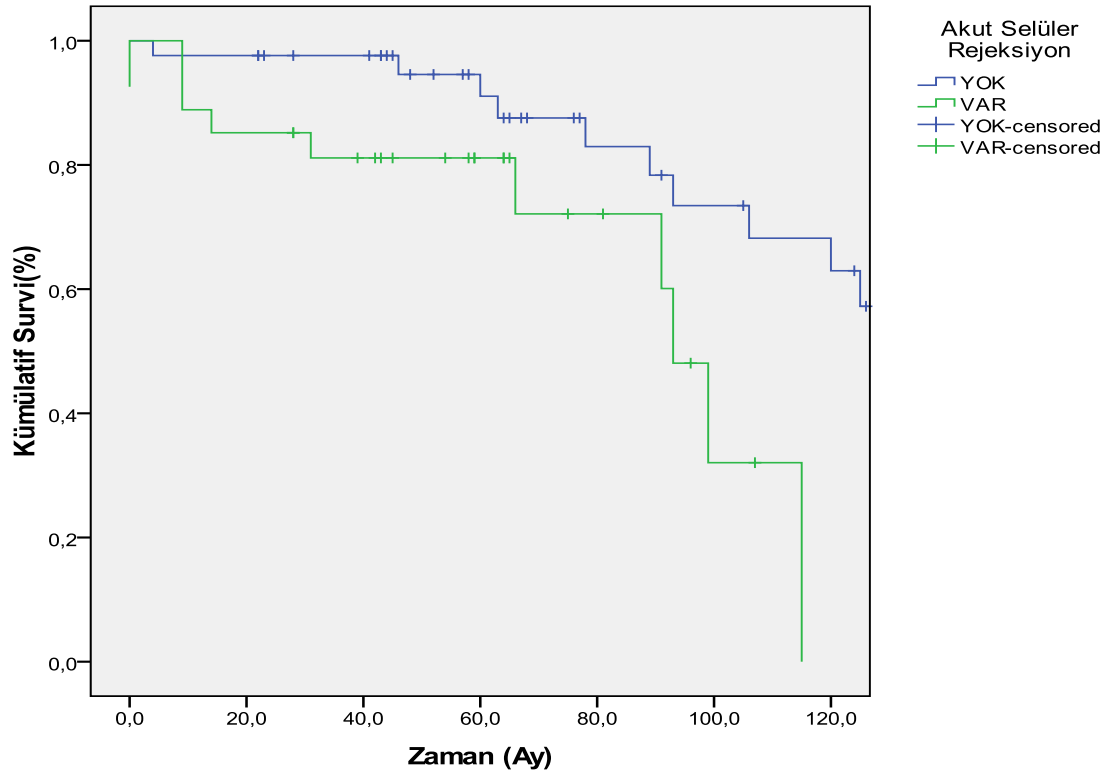
Tablo 13 : Çalışmaya alınan hastaların 5 yıllık greft sürvisi

Yıl	Greft sürvisi (%)	Vaka sayısı (n:70)	Olay (greft kaybı)
1	93%	65	5
2	91%	64	1
3	90%	63	1
4	88%	62	1
5	88%	62	0

Çalışmaya alınan hastaların 1 yıllık greft sürvisleri %93, %5 yıllık greft sürvisleri %88 olarak tespit edilmiştir (Tablo 13). Hastaların greft sürvislerinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 2 de verilmiştir. Akut rejeksiyon öyküsü olan ile olmayan hastaların greft sürvisleri karşılaştırıldığında rejeksiyon olanlarda greft sürvisinin daha kısa olduğu tespit edildi. ($p<0,05$). Şekil 3 de Kaplan-Meier analizi yer almaktadır. Biyopsilerin 13 tanesine Cd4 boyası yapılmış olup bunların 4'ünde boyanma görülmüştür. Antikor aracılıklı rejeksiyon öyküsü olan bu 4 hastanın 3' nün greft kaybı olmuştur. Diğer patolojik bulgularla greft sürvisleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.



Şekil 2: Çalışmaya alınan hastaların greft sürvisi



Şekil 3: Akut selüler rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan hastaların greft sürvisi (p=0,01).

TARTIŞMA

Nakillerin %77.1'si canlı, %22.9'ü kadavradan yapılmıştır. Ülkemizde halen kadavra kaynaklı nakil sayısının az olması nedeniyle olgularımızın büyük çoğunluğunu canlı vericiden yapılan nakiller oluşturmaktadır. Çalışmamızda incelediğimiz hasta grubunun özellikleri ülkemizdeki renal transplantasyon yapılan hastaların genel demografik özelliklerine benzerlik göstermektedir (3). Hasta grubumuz ağırlıklı olarak canlıdan nakil yapılan, orta ve genç erkek hastalardan oluşmaktadır.

Biyopsi işlemi deneyimli bir uzman tarafından ultrason rehberliğinde tek kullanımlık 16G otomatik iğne ile yapılmıştır. Biyopsi sonrası transfüzyon gerektirecek masif kanama ve başka major komplikasyon gelişmediği tespit edilmiştir. Biyopsi sonrası greft kaybı olmamıştır. Bu da ultrason eşliğinde yapılan renal allogreft biyopsisinde komplikasyon oranının az olduğunu göstermektedir. Komplikasyon yönünden bulgularımız literatürde yapılmış çok sayıda çalışma ile uyumludur (14-17,22). Literatürde biyopsi sonrası minör komplikasyonlar olarak makroskobik hematüri %3.5, perirenal hematom %2.5 olarak bildirilmiştir. Major komplikasyonlar olarak ciddi kanama, üreterik obstruksiyona yol açan hematüri, peritonit veya greft kaybı oranı % 1 oranında bildirilmektedir (23). Protokol biyopsilerinde greft kaybı oranı ise %0.03 oranındadır (24-26). Endikasyon biyopsilerinde komplikasyon oranı daha fazladır. Merkezimizde sadece endikasyon biyopsisi yapılmasına rağmen major komplikasyon gelişmemiştir.

Yeterli dokuya ulaşma oranının gayet yüksek olduğu görülmüştür. 94 adet biyopsiden sadece bir tanesinde yetersiz dokuya rastlanmıştır. Yapılan biyopsilerdeki ortalama glomerul sayısı 17.7 ± 10.7 olarak tespit edilmiştir. Banff 1997 kriterlerine göre biyopsinin tercihen 10 ve daha fazla glomerul içermesi gerekmektedir. Asgari sınır ise 7 'dir (19). Çalışmamızda bütün işlemlerde 2 kore biyopsi alınmıştır. Yapılan çalışmalarda uygun kriterlerde olan

biyopsilerde tek kore biyopsisi ile prediktif değeri yaklaşık % 90 iken, iki kore biyopsisi ile prediktif değer %99'a yükseldiği gösterilmiştir. (27).

Biyopsilerdeki major endikasyon akut rejeksiyon ile diğer allogreft disfonksiyonlarını ayırt etmek olmuştur. Biyopsi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları ile koyulan ön tanıların 65(%69.2) biyopside histopatolojik bulgular ile uyumlu olduğu gözlenirken, 29 (%30.8) biyopside ise değiştii görülmüştür. Yaklaşık biyopsilerin üçte birinde farklı bir tanı ile karşılaşıması biyopsinin yanında diğer klinik ve laboratuvar bulguların yetersizliğini göstermektedir. Literatürde biyopsi sonrası ön tanıların %30 ile %42 oranında değişebildiği bildirilmektedir (28-30).

En sık yapılan tedavi değişikliği ise 26 (%27.7) ile pulse steroid olmuştur. Yirmibir (%22.3) hastaya ise immunsupresif tedavide değişim yapılmamıştır. Literatürde biyopsi sonrası tedavi değişim oranları %38 ile %83 arasında bildirilmektedir (28-30).

İmmunsupresif tedavide değişim yapılmayan hasta grubunu ise büyük çoğunlukta IFTA ve ATH tespit edilen hasta grubu oluşturmaktadır. Tedavi değişimi yapılmış olan ve halen greft fonksiyonları devam eden hastaların biyopsi öncesi ve sonrası kreatinin değerleri arasındaki fark incelendiğinde; tedavi değişimi yapılan grubun kreatinin değerlerinde anlamlı düşüş olduğu tespit edilmiştir. Bu da yapılan tedavi değişimin greft fonksiyonlarına yaptığı anlamlı etkiyi göstermektedir.

Biyopsi endikasyonları açısından ilk sırayı 52 hastada kreatinin yüksekliği alırken, son sırayı ise 9 hastada primer non-fonksiyone greft ve uzamış akut tübüler nekroz almıştır.

Yapılan 94 biyopsinin 22'sinde sadece Akut selüler rejeksiyon(ASR), 12'sinde ise ASR + diğer patolojiler tespit edilmiştir. Toplamda 34 (%36.2) biyopside ASR tespit edilmiştir. En sık tespit edilen patolojiyi ASR oluşturmaktadır. ASR birinci yıl öncesinde ve sonrasında benzer oranlarda tespit edilmiştir. ASR' nu ön görmek açısından biyokimyasal parametreler

yol gösterici olabilir mi sorusuna cevap için biyopsiler ASR(+) ve (-) olarak ikiye ayrılmıştır. Sonuçta anlamlı fark yaratacak bulgu tespit edilememiştir. Bu da biyopsinin önemini bir kere daha göstermektedir.

Biyopsi yapılan hastalar içinde akut rejeksiyon öyküsü olan ile olmayan hastaların greft sürvileri karşılaştırıldığında rejeksiyon olanlarda greft sürvisinin daha kısa olduğu tespit edildi. ($p<0.05$). Erken dönem akut rejeksiyon, sık akut rejeksiyon atakları ve tedaviye dirençli akut rejeksiyon greftin uzun dönem survisini belirleyen faktörlerdendir (31). Ayrıca tekrar eden akut rejeksiyon atakları kronik allogreft nefropatisi için risk faktörüdür (32-33). Hiç Akut rejeksiyon öyküsü olmayanların greft ömrünün daha uzun olduğu tespit edilmiştir (34). Biyopsilerin 13 tanesine Cd4 boyası yapılmış olup bunların 4'ünde boyanma görülmüştür. Antikor aracılıklı rejeksiyon öyküsü olan bu 4 hastanın 3'ünün greft kaybı olmuştur. Laboratuvarda yeterli miktarda kit olmaması nedeniyle Cd4 boyasının az sayıda yapılması çalışmanın zayıf noktalarından birisini oluşturmaktadır.

Histolojik olarak kronik allogreft nefropatisi intersitisyel fibrozis, tubüler atrofi, glomerüler sklerozis ve vasküler obliterasyon ile karakterizedir (35). Banff sınıflamasında kronik allogreft nefropatisi için daha çok IFTA terimi kullanılmıştır. Bu sınıflamaya glomeruler, mezengial matriks ve vasküler değişiklikler dâhil edilmemiştir (19). Çalışmaya alınan hastalar greft kaybı olanlar ve greft fonksiyonları devam edenler olarak iki gruba ayrıldığında greft kaybı olan grupta IFTA daha fazla görülmüştür($p<0.05$). Ancak kaplan-meier analizinde surviler logrank testi ile IFTA ya göre kıyaslandığında anlamlılığını yitirmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda KNI toksisitesi, ATH ile greft sürvileri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Kadavra ve canlıdan yapılan nakiller arasında greft sürvileri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Kalsinörin inhibitörü toksisitesi (+) olan biyopsi sayısı 20(%21.3) olarak bulunmuştur. KNI Toksisitesi(+) ve (-) olan gruplar tacrolimus ve siklosporin kullanımı açısından karşılaştırıldığında siklosporin kullananlarda toksisitenin daha fazla olduğu tesbit edildi(p:0.002). Kalsinörin inhibisyonu üzerinde etki eden iki ilaç olan tacrolimus ve siklosporinin histopatolojide benzer bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Ancak takrolimus sikloporin'e göre potent, terapötik aralığı geniş, zayıf vazokonstriktör ve intersitisyel fibrozis yapıcı etkisi daha düşüktür (18). Ayrıca m-TOR inhibitörü olarak çalışmamızdaki 4 hasta sirolimus, 2 hasta ise everolimus kullanmakta idi.

Banff sınıflaması sadece akut selüler rejeksiyon tespit edilen biyopsilerde yapılmış olması nedeniyle diğer tanılar için dağılım bilinmemektedir. 70 hastanın 27'sinde en az bir kez akut selüler rejeksiyon tanısı bulunmaktadır. Bu hastaların 6'sında Banff sınıflaması yapılmamıştır. ASR Grade 1 a tanılı 10 hastadan 2' sinde greft kaybı olurken, Grade 1 b tanılı 7 hastanın 4 ünde greft kaybı olmuştur. Banff sınıflaması yapılan biyopsi sayısının az olması ve sadece ASR tanılı hastalara sınıflama yapılmış olması çalışmanın zayıf noktalarından birisini oluşturmaktadır.

Greft kaybı olan hastalar ile greft fonksiyonlarını kaybetmemiş hastalar arasındaki biyopsi sırasındaki farklar incelendiğinde biyopsi sırasındaki albümin seviyesi greft kaybı olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0.03). Bu bulgu greft survi açısından değerlendirildiğinde anlamlılığını korumuştur. Ayrıca biyopsi sırasında proteinürisi olan hastalar dışlanarak tekrar cox regresyonu yapıldığında anlamlılığını korumaya devam etmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, böbrek naklinin ilk yılındaki albümin değerinin greft survisi açısından bağımsız prediktif değerini bildiren bir yayında 1998-2005 yılları arasında takipli 500 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Albümin ile greft survisi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ancak beslenme ve enflamasyon açısından net ayrımların yapılabilmesi için ileri çalışmaların gerektiği bildirilmiştir (37). Hastaların pre-transplant serum albümin

seviyesinde her 0.2 g/dl artış ile transplant sonrası mortalitede %13 azalma bildirilmiştir. Bu çalışmada böbrek nakli için alıcı seçimi sırasında albümin değerinin önemi vurgulanmıştır (38).

Renal fonksiyonlarda bozulma olmasına bakılmaksızın belirli zaman aralıklarında yapılan rutin biyopsilere ise “protokol biyopsisi” adı verilmektedir. (12). Son yıllarda protokol biyopsileri de önemli bir araştırma konusu olmuştur. Greft fonksiyonlarında klinik ve laboratuvar bir bozukluk tespit edilmeksizin subklinik rejeksiyonlar ve diğer patolojik bulgular gelişebilmektedir. Protokol biyopsileri ile bu patolojik değişikliklerin subklinik aşamada tespit edilebileceği birçok çalışma gösterilmiştir. Subklinik rejeksiyon(Banff Grade 1A veya üzeri) oranını 1-2. haftada %13-25, 1-2. ayda %11-43, 2-3. Ayda %3-31 ve 1. Yılda %4-50 arasında değişebileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (39-42). Gözlemsel çalışmalarından elde edilen indirekt veriler subklinik AR’u tespit ve tedavi etmenin fayda getireceğini göstermektedir. Subklinik rejeksiyon (43) ve IFTA azalmış greft survisi ile ilişkilidir (44-45). Ancak tacrolimus ve MMF(Mikofenolat mofetil) kullanan hastalarda subklinik AR daha az görülmektedir. Bu yüzden bazı yayınlarda protokol biyopsilerinin bu hasta grubu için uygun olmayabileceği belirtilmiştir (46). Protokol biyopsisi ile tespit edilecek diğer bulgular olan KNI toksisitesi, GN, IFTA ve BKV nefropatisinin tespitinin ayrıca olarak greft survisine olumlu katkısı olup olmayacağı şu an için belirsizdir. Protokol biyopsilerin fayda ve zararlarının net belirlenebilmesi için daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır (13). Bizim hasta grubumuzu daha çok tacrolimus ve MMF kullananlar oluşturmaktadır. Protokol biyopsileri konusunda kesin bir fikir birliği olmaması nedeniyle şu an için ünitemizin rutin uygulamasında yer almamaktadır.

Çalışmaya alınan hastaların 1 yıllık greft survileri %93.5 yıllık survileri ise %88 bulunmuştur. Hastaların büyük çoğunluğu 2000 yılından sonra nakil olmuştur (% 77.1’si canlı , % 22.9 ü kadavradan). ABD’de bir yıllık graft sürvisi kadaverik nakil için %92, canlı

nakil için %96 olarak bildirilmiştir. Beş yıllık graft sürvi ise kadavra ve canlı vericili nakil için sırasıyla %70 ve %83 olarak bildirilmiştir (47). Ünitimizde yapılan ve 20 yıllık nakil deneyimini değerlendiren 2011 tarihli bir tez çalışmasına göre 1 ve 5 yıllık greft sürvisi sırayla %94.6, %85'dir. 'Tedaviye niyetli analiz' yapılarak (dosyasına ulaşılamayan hastaları greft kaybı olarak kabul edildiğinde) greft sürvisi 1 yıl için %87.5, 5 yıl için %78.3 tespit edilmiştir. Bu çalışmada 2000 yılı sonrası nakillerde greft survisi daha iyi bulunmuştur (21).

Sonuç olarak Banff sınıflaması yapılan biyopsi sayısının az olması ve sadece ASR tanıli hastalara sınıflama yapılmış olması çalışmanın zayıf noktalarından birisini oluşturmaktadır. 2006-2010 yılları arasında biyopsi yapılan hasta sayısı az gibi görülmektedir. Ancak o yıllar arasında yapılan nakiller ve biyopsiler incelendiğin nakil yapılan hastaların yaklaşık üçte birine biyopsi yapıldığı gözlenmektedir. Allograft biyopsilerindeki yeterli materyal almadaki başarı oranının yüksekliği ve komplikasyonların bu kadar az olması ön görüldüğünde biyopsi sayılarımızın artması mümkün görülmektedir. Ancak ileriye yönelik çalışmalarda biyopsilerde Banff sınıflamasının daha ayrıntılı yapılması tedavi sonrası değişimleri görmek ve greft survisi ile ilişkilerini tespit etmek açısından faydalı olacaktır.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada 2006-2010 yılları arasında yapılan renal allograft biyopsilerinin klinik ve patolojik açıdan değerlendirilmesi, biyopsi sonuçları ve greft sağ kalımları arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: 2006-2010 yılları arasında ünitemizde yapılan ve patoloji bölümümüz tarafından değerlendirilen biyopsiler retrospektif olarak incelemiştir. Ultrason rehberliğinde tek kullanımlık 16G otomatik iğne ile 2 kore biyopsi alınmıştır. Her biyopsi ışık mikroskopisi ve immunfloresan boyama ile incelenmiştir.

Bulgular: 70 hastaya ait toplam 94 adet biyopsi incelemiştir. Hastaların 52'sine bir kez biyopsi yapılırken, 18 hastaya birden çok kere biyopsi yapılmıştır(14 hastaya ikişer kez, iki hastaya üç kez, iki hastaya dört kez). Biyopsilerdeki ortalama glomerül sayısı 17.7 ± 10.7 'dir. Sadece bir biyopsi materyali yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Biyopsi sonrası kan nakli gerektirecek kanama veya benzeri ciddi komplikasyon gelişmemiştir. Biyopsi öncesi koyulan ön tanıların 29(%30.8) biyopside değiştiği görülmüştür. Biyopsi sonrası olguların %77.7'sinde tedavi değişimi yapılmıştır. Biyopsilerin 22'sinde sadece akut selüler rejeksiyon(ASR), 12'sinde ise ASR+diğer patolojiler tespit edilmiştir. Toplamda 34(%36.2) biyopsi ile en sık tespit edilen patolojiyi ASR oluşturmaktadır. İntersitisyel fibrozis tübüler atrofi(+), Akut tübüler hasar(+), nüks/de novo glomerülonefrit(+) biyopsi sayıları sırasıyla 21(%22.3), 20(%21.3), 15(%16) olarak bulunmuştur. ASR (+) ve (-) hastaların greft sürvileri karşılaştırıldığında rejeksiyon olanlarda greft sürvisinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir($p < 0.05$). Diğer patolojik bulgularla greft sürvileri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Allograft biyopsilerde yeterli materyal almadaki başarı oranı yüksek bulunurken, komplikasyon oranı ise çok düşük bulunmuştur. Biyopsi sonrası tedavi değişimleri, takiplerde kreatinin seviyelerinde anlamlı düşüslere sebep olmuştur. Allograft biyopsisi transplantasyon hastasının takip ve tedavisinde önemini korumaktadır.

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is evaluation of the clinical and pathological aspects of the renal allograft biopsies performed between 2006-2010 and determination of the relationship between biopsy results and graft survival.

Patients and method: The biopsies performed in our unit and evaluated by our pathology department between the years 2006-2010 were investigated retrospectively. Using ultrasound guidance two core biopsies were taken with a single use 16 G biopsy needles. The biopsies were investigated using light microscopy and immunofluorescence staining.

Results: 94 biopsies from 70 patients were investigated. Single biopsies were taken from 52 patients, whereas multiple biopsies were taken from 18 patients (2 biopsies from 14 patients, 3 from 2 patients and 4 from 2 patients). The average number of the glomerul is 17. One biopsy material was found insufficient. No bleeding requiring blood transfusion and no other serious complications occurred following biopsies. 29 (30.8%) of the pre-diagnosis which were made before the biopsies were altered according to the biopsy results. Following the biopsies the therapy management of 77.7% of the patients was changed. In 22 biopsies acute cellular rejection (ACR) alone was detected and in 12 biopsies ACR was along with other pathologies was with a number of 24 (36.2%), ACR was the most frequently detected pathology. The number of biopsies with interstitial fibrosis tubular atrophy, acute tubular damage and relapsing/de novo glomerulonephritis were 21(22.3%), 20(21.3%), 15(16%), respectively. Graft survival of the ACR (+) patients was found to be shorter when compared to the ACR(-) patients ($p < 0.05$).

Conclusion: The success rate of collecting sufficient material during biopsies is found to be high, whereas the complication rate is very low. The management alterations following

biopsies provided significant falls in the follow-up creatinine levels. Allograft biopsy keeps its importance for the follow-up and management of the transplantation patients.

KAYNAKLAR

1. Sever S , Problems and Solution Suggestions in Renal Transplantation in Turkey , Official Journal of the Turkish Society of Nephrology . 2008;17 (Supplement 1) 3-8.
2. Akpolat T, Utaş C,Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı.Renal transplantasyon. Eder T ,Akpolat T 349-350 4. Baskı 2007.
3. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Registry’si Registry 2010. Türk Nefroloji Derneği. İstanbul. 2011.
4. Gürkan A, Chronic Allograft Dysfunction in Renal Transplantation , Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2008;17 (Supplement 1) 39-46.
5. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. N Engl J Med 2000;342:605-612.
6. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. N Engl J Med 2002;346:580-90.
7. Wiczek HE. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. Transplantation 50:790-797,1990.
8. Gray DWR, Richardson A, Hughes D, Uggie S, Dunnill M, Higgins R, McWhinnie D, Morris PJ. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after transplantation. Transplantation 53:1226-1232,1992.
9. Matas AJ, Telias VA, Sablay V, Quinn T, Soberman R, Veith FJ. The value of needle renal allograft biopsy. III. A prospective study. Surgery 98:922-926,1985).

10. Matas AJ, Sibley R, Mauer M, Sutherland DER, Simmons RL, Najarian JS. The value of needle renal allograft biopsy. A retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. *Ann Surg* 197;226-23).
11. Waltzer WC, Miller F, Arnold A, Jao S, Anaise D, Rapaport FT. Value of percutaneous core needle biopsy in the differential diagnosis of renal allograft dysfunction. *J Urol* 137:1117-1121,1987.
12. Olivier Thauanet al. To Biopsy or Not to Biopsy? Should We Screen the Histology of Stable Renal Grafts? *Transplantation* 2007;84: 671–676.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S30.
14. Beckingham IJ, Nicholson ML, Kirk GE, Veitch PS, Bell PRF. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A comparison of three different methods. *Br J Surg* 81:898- 899,1994.
15. Erturk E, Rubens DJ, Panner BJ, Cerulli JG. Automated core biopsy of renal allograft using ultrasound guidance. *Transplantation* 51:1311-1312,1991.
16. Bogan ML, Kopecky KK, Kraft JL, Holladay AO, Filo RS, Leapman SB, Thomalla JV. Needle biopsy of renal allograft: Comparison of two techniques *Radiology* 174:273-275,1990.
17. Mahoney MC, Racadio JM, Merhar GL, First MR. Safety and efficacy of kidney transplant biopsy: Tru-cut needle vs. Sonographically guided Biopsy gun. *Am J Roentgenol* 160:325-326,1993.
18. Danovitch, Gabriel M. *Handbook of Kidney Transplantation*, 5th Edition. Pathology of Kidney Transplantation Cynthia C. Nast Arthur H. Cohen p:312-313.

19. Racusen LC, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999 ve 55:713-725.
20. Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):753-60
21. Soylu H. Renal transplantasyon sonrası survi ve surviye etki eden faktörlerin incelenmesi, İç hastalıkları uzmanlık tezi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi – 2011.
22. Anda et al. Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasound-guided biopsies of renal allografts and native kidneys using a 14-gauge Biopsy gun. *Eur Radiol* (2003) 13:527–530.
23. Morris Peter, Knechtle Stuart. *Kidney transplantation: principles and practice*. Brian J. Nankivell. *Chronic Allograft Nephropathy*. p:433. 6th ed.
24. Ferreira L C, Karras A, Martinez Fet al. Complications of protocol renal biopsy. *Transplantation* 2004; 77: 1475-1476.
25. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian M T e t al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: A multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation* 2003; 76: 969–973.
26. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M et al. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant* 2005; 5: 1992–1996.
27. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, et al: Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 8:1930, 1997.

28. Kiss D, Landman J, Mihatsch M, et al: Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin-A. *Clin Nephrol* 38:132, 1992.
29. Kon SP, Templar J, Dodd SM, et al: Diagnostic contribution of renal allograft biopsies at various intervals after transplantation. *Transplantation* 63:547, 1997.
30. Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB, et al: The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study. *Transplantation* 67:737, 1999.
31. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, Tufveson G, Persson H, Persson NH. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation*. 1993;56(2):307.
32. Emiroğlu R, Yagmurduur MC, Karakayali F, Haberal C, Ozcelik U, Colak T, et al. Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations. *Transplant Proc* 2005; 37: 2954-2956.
33. Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, et al. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 1996; 62: 1235–41.
34. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States. *N Engl J Med* 2000; 342: 605–12.
35. Claudio Ponticelli. Medical complication of kidney transplantation. chronic allograft nephropathy. Claudio Ponticelli. p:105-107 .2007 Informa UK.
36. Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2006; 6: 2006–12.

37. Dahlberg R, Muth B, Samaniego M, Hofmann RM, Pirsch J, Djamali A. One-year serum albumin is an independent predictor of outcomes in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr*. 2010 Nov;20(6):392-7.
38. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, Streja E, Mehrotra R, Krishnan M, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Associations of pretransplant serum albumin with post-transplant outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011 May;11(5):1006-15. .
39. Rush DN, Jeffery JR, Gough J. Protocol biopsies in stable renal transplant patients under triple immunosuppression: Results at 6 months. *Transplant Proc* 1994; 26: 2576.
40. Nankivell B J, Fenton-Le e CA, Kuypers DR e t al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001; 71: 515–523.
41. Shapiro R , Randhawa P, Jordan ML et al. An analysis of early renal transplant protocol biopsies—the high incidence of subclinical tubulitis. *Am J Transplant* 2001; 1: 47–50.
42. Gough J, Rush D, Jeffery J et al. Reproducibility of the Banff schema in reporting protocol biopsies of stable renal allografts. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1081–1084.
43. Nankivell B J, Borrows R J, Fung CL et al. Natural history, risk factors, and impact of subclinical rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 242–249.
44. Shishido S, Asanuma H, Nakai H et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1046–1052.
45. Choi BS, Shin MJ, Shin SJ et al. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: Ten year experience at a single center. *Am J Transplant* 2005; 5: 1354–1360.

46. Rush D, Arlen D, Boucher A e t al. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: A randomized study. *Am J Transplant* 2007; 7: 2538–2545.

47. US Renal Data System, *USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.