



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Nefroloji Bilim Dalı

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA 2009- 2013 YILLARI
ARASINDA AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ORGAN NAKLİ MERKEZİ'NDE ALLOGREFT BİYOPSİ
YAPILAN HASTALARDA KLİNİK TAKİP VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Feyza BORA

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Nefroloji Bilim Dalı

**BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA 2009- 2013 YILLARI
ARASINDA AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
ORGAN NAKLİ MERKEZİ'NDE ALLOGREFT BİYOPSİ
YAPILAN HASTALARDA KLİNİK TAKİP VE
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uz.Dr. Feyza BORA

Tez Danışmanları

**Prof.Dr. F. Fevzi ERSOY
Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR**

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Nefroloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanı hocam sayın Prof.Dr. F.Fevzi ERSOY ve Prof.Dr. Gültekin SÜLEYMANLAR'a, Prof.Dr. Ramazan ÇETİNKAYA'ya, Doç.Dr. Hüseyin KOÇAK'a ve diğer tüm değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Patoloji bölümünden sevgili arkadaşım Uzm.Dr. Serap TORU'ya, tezimin istatistiksel analizlerinde yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalından Yrd.Doç.Dr. K.Hakan GÜLKESEN'e,

Birlikte çalıştığım tüm uzman doktor ve araştırma görevlilerine, tüm Nefroloji bölümü çalışanlarına,

Sınırsız desteklerini ve sonsuz hoşgörülerini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Taner BORA, oğlum Atalay'a ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri	3
2.1.2. Son dönem böbrek yetersizliği	4
2.2. Böbrek Nakli	4
2.2.1. Böbrek nakli kontraendikasyonları	4
2.2.2. Böbrek nakli komplikasyonları	5
2.3. Böbrek Nakli Öncesi Dönemde Bakılan Parametreler	5
2.3.1. HLA antijenleri	5
2.3.2. Anti-HLA antikor tespiti (Panel Reaktif Antikor-PRA)	6
2.3.3. Cross-match (çapraz uyum) testleri	7
2.3.4. Minör transplantasyon antijenleri	7
2.4. Rejeksiyon Mekanizması	7
2.4.1. Direkt ve dolaylı allo-tanım	8
2.4.2. Rejeksiyonun efektör mekanizmaları	8
2.4.3. T hücre trafiğinin rolü	9
2.4.4. İmmüntolerans	10
2.5. Renal Allograft Disfonksiyonlarının Araştırılması	10
2.5.1. Renal allograft biyopsi endikasyonları	11
2.5.2. Renal allograft biyopside histopatolojik sonuçlar	11
2.6. Böbrek Nakli Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu	12
2.6.1. Yavaşlamış greft fonksiyonu	12
2.6.2. Gecikmiş greft fonksiyonu	12
2.6.3. Transplantasyondan 1- 12 hafta içinde gelişen disfonksiyon nedenleri	13
2.6.4. Geç akut disfonksiyon nedenleri	13
2.6.5. Geç kronik allograft disfonksiyon nedenleri	13
2.7. Rejeksiyonlar	13
2.7.1. Hiperakut rejeksiyon	13
2.7.2. Akselele rejeksiyon	14
2.7.3. Akut rejeksiyon	14
2.7.3.1. Akut hücresel rejeksiyon	14
2.7.3.2. Akut humoral rejeksiyon	15

2.7.4. Kronik rejeksiyon	16
2.7.5. Transplant glomerulopati	16
2.7.6. Kronik allograft yetmezliği	16
2.8. Rejeksiyon Dışı Tanılar	17
2.8.1. Akut tübüler nekroz	17
2.8.2. İmmüsupresif ilaçlara bağlı gelişen nefrotoksisite	17
2.8.3. De novo glomerülonefrit	18
2.8.4. Primer hastalığın nüksü	18
2.8.5. Enfeksiyonlar	18
2.8.5.1. BK nefropatisi	18
2.9. İmmüsupresif İlaçlar	19
2.10. Böbrek Nakil Hastalarında Proteinüri Yapan Nedenler	20
2.11. Greft Disfonksiyonuna Tanısal Yaklaşım	20
2.12. Biyopsinin Patolojik Açıdan Değerlendirilmesi	21
3. MATERYAL VE METOT	23
3.1. Çalışmanın Tasarımı	23
3.2. Etik Kurul Onayı	23
3.3. Hasta Gruplarının Oluşturulması	23
3.4. Böbrek Nakilli Hastalar İle İlgili Tanımlar	24
3.5. Biyopsi İşlemi	25
3.6. Banff Renal Allograft Sınıflaması	26
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	49
9. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEI	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACR	Albumin/kreatinin oranı
AER	Albumin atılım oranı
ARB	Anjiyotensin-2 reseptör blokeri
ASH	Antijen sunan hücreler
ATG	Anti-timosit globulin
ATN	Akut tübüler nekroz
BPH	Benign prostat hipertrofisi
CMV	Sitomegalovirus
CycA	Siklosporin A
DM	Diabetes mellitus
DSA	Donör spesifik antikor
EBV	Ebsteinbar virus
EM	Elektron mikroskopisi
FSGS	Fokal segmental glomerüloskleroz
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
HE	Hematoksilen & eosin
HD	Hemodiyaliz
HLA	İnsan lökosit antijeni
HT	Hipertansiyon
IF	İmmün floresan
IF/TA	İnterstisiyel fibrosis / Tübüler atrofi
IVIG	İntravenöz immünglobulin
KNI	Kalsinörin inhibitörleri
MMF	Mikofenolat Mofetil

MPGN	Membranoproliferatif glomerülo nefrit
MS	Methanamin silver
MT	Masson trikrom
mTOR	Mammalian target of rapamycin
OKT-3	Muromonab (orthoclonal) CD3
PAS	Periodic acid-Schiff
PD	Periton diyalizi
PRA	Panel reaktif antikor
PKBH	Polikistik böbrek hastalığı
PUV	Posterior üretral valv
RAS	Renal arter stenozu
RI	Resistif indeks
SDBY	Son dönem böbrek yetersizliği
SKR	Subklinik rejeksiyon
STH	Sitotoksik T hücreleri
TG	Transplant glomerülopati
USG	Ultrasonografi
VUR	Vezikoüretral reflü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı	2
2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri	3
2.3. KBH’da albuminüri evreleri	3
2.4. 2009 Banff sınıflamasına göre renal allograft biyopsi değerlendirilmesi	22
3.1. Renal allograft biyopsisi olan böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri	24
3.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri	24
4.1. Renal allograft biyopsisi olan böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri	30
4.2. Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri	31
4.3. Biyopsi sonuçlarına göre saptanan histopatolojik tanılar ve biyopsi sayıları	32
4.4. Renal biyopsi yapıldığındaki laboratuvar verileri	32
4.5. Renal biyopsi yapıldığındaki durumlar	33
4.6. Renal biyopsi endikasyonları ve biyopsi sayıları	33
4.7. 0-3 ayda yapılan biyopsilerin tanıları ve sayıları	33
4.8. 3-6 ayda yapılan biyopsilerin tanıları ve sayıları	34
4.9. Biyopsi yaşı ile konulan tanılar ve biyopsi sayıları	34
4.10. Tanılara ve proteinüri miktarına göre biyopsilerin dağılımları	34
4.11. Graft kaybı öncesi yapılan biyopsi sonuçları ve sayıları	35
4.12. Biyopsi tanıları ve proteinüri miktarları	35
4.13. Tüm biyopsilerin Banff skorları	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en seçkin tedavi yönteminin böbrek nakli olduğu kabul edilmektedir. Hemodiyaliz veya periton diyalizine göre böbrek nakli böbreğin vücuttaki diğer fonksiyonlarının da (endokrin, hematolojik ve kalsiyum- kemik metabolizmasındaki) yerine konmasını sağlayan bir yöntemdir. Böbrek nakli hastanın günlük yaşamında ilaçlarını düzenli kullanması ve enfeksiyon ortamlarından uzak kalması dışında normal hayatını aynı şekilde yürüttüğü, eski hayatına tekrar dönüş şansıdır. Bu nedenle biz hekimlerin görevi böbrek greftinin yaşamının uzunluğu için yapmamız gereken tüm hususlara dikkat etmektir. Uygun immunsupresif ilaç seçimi, hasta izleminin dikkatli yapılması, tespit edilebilecek komplikasyonları en erken zamanda tanıyabilmeyi başarmak önemlidir.

Renal allogreft disfonksiyonunun araştırılmasında en önemli inceleme yöntemi allogreft biyopsidir (1). Şu anki teknolojiyle histopatolojik tanı için elimizde biyopsiden farklı bir yöntem olmaması nedeniyle girişimsel işlem olmasına rağmen renal biyopsi hala kesin tanı aracıdır. Renal transplant disfonksiyonlarının nedenleri sıklıkla akut tübüler nekroz, akut veya kronik rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, enfeksiyon, ana damar oklüzyonları ve toplayıcı sistem obstrüksiyonudur (2).

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada böbrek nakli alıcılarında Ocak 2009- Haziran 2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi'nde allogreft biyopsi yapılan hastalarda kreatinin yüksekliğinin açıklanması, proteinüri varlığı, rejeksiyonun düşünüldüğü durumlarda yapılan endikasyon biyopsilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi; nakil sonrası tekrarlayan glomerulonefritler, hümmoral veya hüccresel rejeksiyonlar, ilaç toksisitesi, BK virus enfeksiyonu, akut tübüler nekroz tanılarının bizim hastalarımızdaki dağılımını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli nedenlere bağlı olarak, glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla gelişen, ilerleyici ve geri dönüşümsüz azalmadır. Bu olay kalıcı nefron kaybının göstergesidir. Böbrek hasarı varlığının ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesi ile ortaya konur (3). GFH gözönüne alınmaksızın, en az 3 aydır olan böbrek hasarının, patolojik, biyokimyasal veya radyolojik olarak gösterilmesi veya böbrek hasarı gözönüne alınmaksızın, GFH'nın 3 aydan daha uzun süreli olarak 60 ml/dk/1.73m^2 'den az olması, KBH'nı tanımlar (3). Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak kaybıyla, KBH son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile sonlanır. Kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ile (GFH'nın 60 ml/dk altına inmesi) organ sistemlerinde önemli değişiklikler başlar. Birçok organı ilgilendiren bu komplikasyonlar KBH'daki morbidite ve mortalitenin artışının temelini oluşturur. Kardiyovasküler sistem sık olarak etkilenmekte olup KBH'da mortalitenin önde gelen nedenidir (4). Hematolojik sistem (anemi, trombosit fonksiyonlarında bozulma), immün sistem fonksiyonlarında bozukluk, kemik ile mineral metabolizmasında bozukluk, nörolojik sistemlerdeki bozukluk, gastroenterolojik ve beslenmeyle ilişkili bozukluklar görülebilir.

Kronik böbrek hastalığı tanımı 2013 yılında *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) tarafından modifiye edilmiştir (5).

Tablo 2.1. Kronik böbrek hastalığı tanımı.

1) Üç ay ya da daha uzun süren böbrek hasarı, böbreklerin yapısal ya da fonksiyonel anormallikleri ile tanımlanan, GFH'de azalma olsun ya da olmasın - Histolojik anormallikler - Böbrek hasarı belirteçleri ▪ albuminüri ($\text{AER} \geq 30 \text{ mg/24 saat}$; $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/gün}$ [$\geq 3 \text{ mg/mmol}$]) ▪ idrar sedimenti anormallikleri ▪ elektrolit ve diğer tübüler hasar anormallikleri ▪ histolojik anormallikler ▪ görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen yapısal bozukluklar ▪ böbrek nakli 2) Üç ay ya da daha uzun süren GFH'de $60 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$ altındaki olması (GFH 3a-G5)

AER: Albumin atılım oranı,

ACR: Albumin/kreatinin oranı.

2.1.1. Kronik böbrek hastalığı evreleri

K/DOQI sınıflamasında GFH'na göre hastalar 5 evreye ayrılır (Tablo 2.2). Evre 5, GFH 15 ml/dk/1.73 m²'den az olan hastaları kapsar ve bunların neredeyse tamamının renal replasman tedavisine veya organ nakline gereksinimi vardır. Bu grup son dönem böbrek yetmezliği olarak tanımlanır. Birinci ve ikinci evredeki hastalarda GFH'daki azalma belirgin olmadığından (> 60 mL/dk/1.73 m²), KBH'nın tanımlanabilmesi ve yaşla ortaya çıkan fizyolojik GFH azalmasından ayırtedilmesi için, bu hastalarda böbrek hasarının gösterilmesi (proteinüri, böbrek boyutlarında küçülme gibi) gerekir (Tablo 2.3). Üç aydan daha uzun süre GFH 60 mL/dk/1.73 m²'nin altında olan kişiler, böbrek hasarı gösterilmese bile, KBH olarak kabul edilir; çünkü bu düzeyde bir azalma, erişkin bir kişide, böbrek fonksiyonunun en az %50'sinin kaybı anlamına gelmektedir (3).

Tablo 2.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri.

Evre	Tanım	GFH (ml/dk)	Öneri
G1	Normal ya da artmış GFH ile beraber	≥ 90 ml/dk	Tanı ve tedavi KBH yavaş ilerlemesi Komorbiditelerin tedavisi
G2	GFH'de hafif azalma	60-89 ml/dk	İlerlemenin önlenmesi
G3a	GFH'de hafif-orta dereceli azalma	45-59 ml/dk	Komplikasyonların tespiti, tedavisi
G3b	GFH'de orta -ciddi azalma	30-44 ml/dk	Komplikasyonların tespiti, tedavisi
G4	GFH'de ciddi azalma	15-29 ml/dk	Böbrek replasman tedavi hazırlığı
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 ml/dk	Böbrek replasman tedavisi

Tablo 2.3. KBH'da albuminüri evreleri.

Kategori	AER (mg/24 saat)	ACR (mg/mmol)	ACR (mg/gün)	Tanım
A1	<30	<3	<30	Normal-orta derece artış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artış
A3	>300	>30	>300	Ciddi artış

AER: Albumin atılım oranı,

ACR: Albumin/kreatinin oranı.

2.1.2. Son dönem böbrek yetersizliği

Hastanın kendi böbreğinin artık fonksiyon görmediği renal replasman yöntemlerine ihtiyaç duyduğu dönemdir. GFH 15 ml/dk'nın altındadır.

SDBY'de üç tür renal replasman tedavisi uygulanabilmektedir. Bunlar; hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek naklidir.

Diyaliz hastaları ile böbrek nakli yapılmış hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada böbrek naklinin 4 yılın sonunda tüm sebeplere bağlı ölüm oranını %68 azalttığı gösterilmiştir (6). Bu ve buna benzer çalışmalar SDBY'de böbrek naklini en seçkin tedavi yöntemi yapmaktadır.

2.2. Böbrek Nakli

Böbrek nakli canlıdan ve kadavradan olmak üzere iki şekilde yapılabilmektedir. Canlı donörler genellikle akraba kaynaklıdır. Kadavra donörlerde ise alıcı hasta UKAME (T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Ulusal Koordinasyon Ağı) sistemi tarafından verileceği merkez ve bu merkezde kayıtlı hastalar arasından puanlama sistemiyle seçilmektedir.

2.2.1. Böbrek nakli kontraendikasyonları

- _ Yakın zamanda veya metastatik malignitesinin olması
- _ Tedavi edilmeyen enfeksiyon varlığı
- _ Ciddi dönüşümsüz böbrek dışı hastalığının olması
- _ Tedaviye uyum göstermeme
- _ Tedaviye uyumu ve tedavi onayını kabul edemeyen psikiyatrik hastalıklar
- _ Hali hazırda uyuşturucu kullanıcıları
- _ Yüksek perioperatif risk
- _ T hücre lenfosit crossmatch pozitifliği
- _ Yeni geçirilmiş akut miyokard infarktüsü
- _ Agresif tekrarlayıcı nativ böbrek hastalığı sayılmaktadır (7).

Böbrek naklinin göreceli kontraendikasyonları arasında ise kronik aktif hepatit, koroner arter hastalığı, aktif peptik ülser, serebrovasküler hastalık, kompliyansın düşük olduğu mental retardasyon durumları, ağır periferik arter hastalığı, morbid obezite, kontrolsüz diyabet ve hipertansiyon, hastanın yetersiz sosyal desteğe sahip olması, alt üriner sistem hastalığı, tekrarlayıcı inatçı üriner enfeksiyonları ve ağır amiloidoz yer almaktadır (7).

2.2.2. Böbrek nakli komplikasyonları

Böbrek naklinin komplikasyonları arasında immunsupresif ilaçlardan kaynaklanan hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, anemi, eritrositoz, nötropeni, trombositopeni, hiperürisemi, kozmetik değişiklikler (sivilceler), kilo alımı, kanser, enfeksiyonlar, kemik metabolizmasında değişiklikler, üreme fonksiyonlarında bozulma, kardiyovasküler hastalıklar görülebilir.

2.3. Böbrek Nakli Öncesi Dönemde Bakılan Parametreler

1. Kan grubu tayini
2. HLA doku tiplendirmesi
3. Anti-HLA antikor tespiti
4. Cross-match testi

2.3.1. HLA antijenleri

İmmün yanıt gelişimini tetikleyen en önemli faktörlerden biri HLA (İnsan Lökosit Antijeni-Human Leukocyte Antigen) sistemidir. İlk olarak insan lökositleri üzerinde tespit edildiği için HLA adı verilen bu antijen sistemine daha sonra MHC (Büyük Uyumluluk Kompleksi-Major Histocompatibility Complex) denilmeye başlanmıştır. MHC gen bölgesi, 6. kromozom (6p21.31) üzerinde yerleşmiş bilinen en polimorfik proteinlerdir (8). MHC antijenleri, yabancı antijenlere karşı normal immun cevapta önemli rol oynarlar. Bu moleküller daima kuvvetli ve hızlı rejeksiyon reaksiyonlarından sorumludurlar. T hücreleri MHC proteinlerine bağlı peptit formundaki antijenleri tanırlar (9). Aynı MHC moleküllerini eksprese eden bireyler birbirlerinin doku greftlerini kabul edebilirler veya farklı MHC gen bölgelerine sahip

bireyler arasında immunsupresif kullanılmadığında greft rejeksiyonu gelişir. Bu nedenle, MHC molekülleri greft rejeksiyonun temel belirleyicileridir.

MHC genleri, Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III olmak üzere 3 temel bölgeden oluşmaktadır. **Sınıf I gen bölgesi antijenleri (HLA-A,B,C)**, farklı moleküler yapıda iki polipeptid zincirden oluşmaktadır. Sınıf I HLA molekülleri aynı hücrenin normal komponentlerini veya intrasellüler parazit özellikle virüsleri temsil eden sitoplazma ilişkili peptitleri sunarlar (10). Sınıf I HLA molekülleri, endojen peptidlerin CD8+ T hücrelerine sunumunda görev alırlar. Sınıf I antijenler, tüm çekirdekli hücrelerde (eritrositler hariç) eksprese olurlar. Sınıf I antijenler, antijen sunan hücreler; dendritik hücreler, aktif makrofajlar, B lenfosit hücreleri ve vasküler endotel hücreleri yüzeyinde fazla sayıda eksprese olurlar (10). **Sınıf II gen bölgesi antijenleri (HLA-DR, DQ, DP)** farklı moleküler yapıda iki polipeptid zincirden oluşmaktadır. Sınıf II HLA molekülleri, ekzojen (ekstrasellüler) peptidlerin CD4+ T hücrelerine sunumunda görev alırlar. Sınıf II antijenler, dendritik hücreler, aktif makrofajlar, B lenfosit hücreleri, aktif T hücreleri ve vasküler endotel hücreleri yüzeyinde eksprese olurlar (8). Epitelial ve vasküler endotelial Sınıf II HLA molekülleri proinflamatuvar sitokinler olan IL-2 ve IFN-gamma tarafından artar (10). MHC'nin benzersiz büyük orandaki polimorfizminden dolayı, tam olarak MHC uyumlu vericilerin bulunması insan gibi türler için neredeyse imkânsızdır. Greft damarlarının endotelial yüzeyindeki kan grubu antijenlerinin, alıcının doğal antikorları (spesifik bir antijene duyarlılık olmamasına rağmen mevcut olan antikorlar) tarafından tanınması, kompleman ve koagülasyon kaskadını aktive eder, sonuçta greftte hızla tromboz ve iskemi gelişir.

2.3.2. Anti-HLA antikor tespiti (Panel Reaktif Antikor-PRA)

Kan transfüzyonları, gebelik veya önceki nakiller sonrasında yabancı HLA antijenlerine karşı oluşmuş anti-HLA antikorların tespit edilmesi önemlidir. Hastada vericinin HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikorların varlığında yapılan nakillerde hiperakut rejeksiyon, vericiye özgül olmayan antikorların varlığında da kronik rejeksiyon gelişme riski oldukça fazladır. Anti-HLA antikorlarının tespitinde kullanılan yöntemler;

- a) Serolojik yöntem (Komplemana bağımlı yöntem-CDC): Hücre bazlı bir test olduğu için değerli fakat spesifitesi ve sensitivitesi düşük bir testtir.

- b) ELISA yöntemi: Daha duyarlı, daha güvenilir ve daha hızlı bir testtir. HLA sınıf I ve II antijenlerine karşı oluşan IgG antikorlarının in vitro tesbiti için dizayn edilmiş, solid faz enzime bağlı immunosorbent bir test sistemidir.
- c) Flow sitometri yöntemi: Florasan boyalarla konjuge edilmiş antikorların kullanılması ile IgG yapısındaki antikorların tespitine dayanır (8).

2.3.3. Cross-match (çapraz uyum) testleri

Solid organ nakli öncesinde uygulanan, alıcının serumu ile vericinin lenfositlerinin karşılaştırıldığı testlerdir. Serolojik (CDC), ELISA ve flow sitometri yöntemleri kullanılarak yapılır. Flow sitometri yöntemi komplemana bağlı olmayan dolayısıyla serolojik yöntem ile tespit edilemeyen antikorların tespitinde önemlidir. Nakil öncesi en az 2 farklı yöntem ile hasta ve vericisine uygulanmalıdır. Serolojik ve ELISA yöntemlerinin pozitif sonuç vermesi nakil için kontrendikasyondur. Flow sitometride ise T lenfosit pozitifliği nakil için kesin kontrendike iken, B lenfosit pozitifliği ise hastanın otoantikor düzeyi ve HLA olmayan antikor pozitifliği ile ilişkili olabileceğinden hastaya göre değerlendirilir (8).

2.3.4. Minör transplantasyon antijenleri

Alıcının MHC sınıf I'ne bağlı polimorfik hücresel proteinlerinden köken alırlar (11). Bu minör antijenler genellikle T hücreleri tarafından kendi MHC kaynaklı gibi ve CD8+ sitotoksik T hücreleri tarafından peptit gibi tanınırlar (11).

2.4. Rejeksiyon Mekanizması

Rejeksiyon mekanizmasında birçok farklı hücre olayın içine girmektedir. Ancak; esasen, T hücre yardımı olmadan antikorla indüklenen rejeksiyon türü hariç, çoğu rejeksiyon türünde T hücreleri tarafından alloantijenlerin tanınması primer ve santral olaydır. Hiperakut ve akut vasküler rejeksiyon olarak tanımlanan bu durumlar presensitizasyondan dolayı mevcut veya daha önceden oluşmuş doğal antikorlarla indüklenebilir. Doğal öldürücü hücrelerinin ise rolü halen tartışmalıdır (12).

2.4.1. Direkt ve dolaylı allo-tanım

T hücre yanıtları allo-antijenleri sunan antijen sunan hücreler (ASH) tarafından uyarılır. Allo-antijen tanınmanın direkt ve dolaylı olarak tanımlanan 2 türü vardır. Direkt allojenik tanıma “donörün veya uyarıcı hücrelerin yüzeyindeki antijenlerin konak T hücreleri tarafından tanınması” olarak tariflenir. T hücrelerinin olağan dışı düzeyde olması sonucunda allojenik MHC T hücreleri tarafından direkt allojenik olarak tanınır. Bu mekanizmanın erken alloimmün cevapta rol aldığı düşünülmektedir (13). Akut allorejeksiyonda esas önemli olan tanınmadır. Nakil edilen organda verici ASH olan interstisiyel dentritik hücreler vardır ve bu hücreler alloMHC molekülüne yüksek düzeyde sahiptir. Bu ASH’ler alıcının T hücrelerini direkt olarak uyarabilirler (10). Bununla birlikte, donör greftinden gelen ASH’ler yenilenebilir değildir, greftin endoteliyal hücreleri veya diğer hücreleri üzerindeki donör antijenlerinin tanınması direkt yanıt ile sürdürülmezse bu durum önemini kaybetmektedir (12).

Dolaylı tanıma, alıcının ASH’lerindeki MHC moleküllerince sunulmuş olan donör antijenlerinin (işlenmiş alloantijen) tanınmasıdır (14). Dolaylı yanıt, normal T hücresinin yabancı veya ekzojen peptitlerin sunumu yanıtlarına çok benzerdir. Primer immün yanıtta profesyonel ASH’ler, antijeni T hücrelerine sunar ki bu T hücreleri alıcı repertuarında düşük sayıdadırlar. Kronik veya geç akut rejeksiyonda çok değişik immünolojik MHC allopeptit repertuarına karşı T hücre proliferasyonu vardır (14). Allopeptitle tekrar aktive olan T hücreleri akut ve kronik rejeksiyon boyunca vardır (15,16). İndirek yanıt, antikor yanıtının başlamasında önemlidir (11). Yapılan bazı hayvan deneylerinde peritransplant dönemde vericiye özgü Sınıf II MHC peptitlerinin alıcıya verilmesiyle transplant toleransının sağlanabileceği gösterilmiştir (17,18).

2.4.2. Rejeksiyonun efektör mekanizmaları

Alloantijen bağımlı ve bağımsız faktörleri vardır (19). İmmünolojik olmayan hasar cevapları (iskemik hasar) spesifik olmayan inflamatuvar yanıtı başlatır; bu adezyon moleküllerinin, Sınıf II MHC, kemokin ve sitokinlerin ekspresyonunun artışıyla T hücrelerine antijen sunumu artar (20). Aktif CD4+ T hücreleri makrofaj aracılıklı gecikmiş tip hipersensitivite cevaplarını başlatır ve B hücrelerinin alloantikor üretimini sağlar (10).

Donörün MHC kökenli peptid antijenleri (B hücrelerinin yüzey Ig reseptörleri, donörün MHC antijenlerini tanır ve bağlanır) ile kendinden olan MHC'nin oluşturduğu komplekslerini tanıdığında T hücreleri B hücrelerine yardım eder. Nakilden önce donöre karşı antikorlar mevcut değil iken daha sonra uyarıldı ise, yanıt akut hümmoral rejeksiyona neden olabilir. Antikorlar halen çok iyi anlaşılmamış olan kronik rejeksiyon sürecine de katılırlar (12).

Diğer bir rejeksiyon yolağı ise baskın olarak sitotoksik T hücrelerince (STH) başlatılır. STH, hedef hücreleri çeşitli mekanizmalarla yok eder. Bu mekanizmalar; granzim/perforin aracılı yolak, Fas/Fas-ligand yolağı, tümör nekroz faktör (TNF) reseptör ailesi ve ligandlarıdır (21). CD8+ hücreler, yoğun olarak tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilen MHC I moleküllerini tanır. CD8+ hücreler, allo-reaktif CD4+ hücrelerle temas sonrası stimüle olmuş ASH yoluyla aktive edilebilirler. Bu CD4+ hücrelerin CD8+ hücrelere yardım şeklidir. Bunun yanında, CD8+ hücreler, çoğalma ve sitotoksik farklılaşma için interlökin-2 (IL-2), IFN-gama gibi CD4+ hücrelerden kaynaklanan sitokinlere bağımlıdır. Ancak bunlara rağmen; CD4+ hücre yardımından bağımsız, CD8+ hücre kaynaklı pek çok rejeksiyon örneğı vardır. CD4+ hücrelerce tanınan MCH II'ler greft dokularında MHC I'e göre daha az oranda eksprese edilirler (12).

2.4.3. T hücre trafiğinin rolü

Tüm rejeksiyon işlemlerinin grefti infiltre eden T hücre fonksiyonlarıyla ilişkili olduğı gösterilmiştir. Bu işlemler genel olarak, alıcı T hücrelerinin lenfoid dokulardaki ilk aktivasyonundan sonra gelişir. T hücreleri göç etmiş greft ASH'leri sayesinde aktive edildikten sonra lenf noduna girerler.

T hücre kostimulasyonu için iki farklı sinyal yolu vardır. Sinyal 1 antijen özgülüdür ve T hücre reseptörünün ASH üzerindeki MHC ile kompleks oluşturan peptitin birleşmesiyle sağlanır. Sinyal 2 bir veya daha fazla T hücresinin ASH'lerdeki özgül ligandlarına bağlanmasıyla sağlanır. Sinyal 2 yokluğunda T hücre inaktivasyonu, anerjisi veya Th1 yanıtının (hücre aracılı sitotoksiste, makrofaj aktivasyonu, B hücrelerine yardım) yetersizliğı ile Th2 yanıtının (eosinofili, mast hücrelerinden Ig E, Ig G üretimi, transplant toleransı?) artışı olabilir (10).

2.4.4. İmmüntolerans

İmmüntolerans, immün sistemin diğer antijenlere normal olarak yanıt veriyor iken özellikle donör greftine karşı reaksiyon vermemesi durumudur. Tolerans nonspesifik immünsupresif ajanların oluşturduğu durumdan ayırt edilmelidir. Nonspesifik immünsupresif ajanlar malignite ve enfeksiyon riskini arttıırırlar.

T hücre toleransına yol açan 3 temel mekanizma; delesyon, anerji ve supresyondur (sıklıkla regülasyon olarak da ifade edilir). Delesyon, donör antijenlerini tanıyan reseptörler bulunduran T hücrelerin yıkımıdır. Bu durum timusta T hücre gelişimi süresince oluşabilir. Anerji, T hücrelerinin tanıdığı antijenlere tam olarak yanıt verememesidir. Bu durum kostimülasyon olmadan antijen sunumu ile gelişebilir. Supresyon, efektif T hücre fonksiyon ve aktivasyonunun baskılanmasıdır. Supresyon, supresif aktivitesi olan CD4 +,CD25 + T hücre alt tiplerinin keşfinden beri, ilgi çeken bir konudur (12).

2.5. Renal Allogreft Disfonksiyonlarının Araştırılması

Allogreft ile ilgili yapısal bozuklukların incelenmesi üç şekilde yapılabilir:

1. Allograft biyopsisi sonucu elde edilen biyopsi materyalinin ışık mikroskopisi, elektron mikroskopi ve immunofluoresan mikroskopik incelenmeler ile incelenmesi.
2. İnce iğne aspirasyonu ile sitolojik inceleme yapılması. İnce iğne aspirasyonu ve sitolojik inceleme ise deneyimli kişiler tarafından yapıp yorumlandığında oldukça değerli bilgiler vermesine rağmen geniş kullanım alanı bulamamıştır. En önemli avantajı hiç riski olmadan çok sık aralıklarla yapılabilmesidir. Dezavantajı ise arter kesiti içermemesi, kronik değişiklikler, glomerüler hastalıklar ve vasküler olayları incelemede yetersiz oluşudur (22).
3. Biyopsi ile elde edilen dokudan ya da sitolojik tetkik için alınan materyalin monoklonal antikor tekniği ile incelenmesidir (1).

2.5.1. Renal allogreft biyopsi endikasyonları

Transplant biyopsisi klinik bulgular ve diğer yöntemlerle etyolojisi tam aydınlatılamamış greft fonksiyon bozuklukları için kullanılır. Allogreft biyopsi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (23,24):

1. Kadavra donör nakillerinden sonrası ilk 2-3 hafta içinde, canlı donör nakilli hastalarda ise ilk hafta içinde greftte fonksiyon görülmemesi,
2. Rejeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalarda,
3. Geçikmiş greft fonksiyonu olan hastalarda iki hafta sonra halen serum kreatinin düzeyinin yüksek seyretmesi,
4. Başlangıçtaki iyi fonksiyona rağmen, bilinmeyen bir etyoloji ile greft fonksiyonlarında hızla bozulma,
5. Renal fonksiyonlarda yavaş şekilde ilerleme gösteren bozulma,
6. Ampirik anti-rejeksiyon tedaviye belirli bir süre geçtiği halde yanıt alınamaması,
7. Açıklanamayan nefrotik sendrom ya da 1 g/L'yi aşan proteinüri,
8. Dismorfik eritrositlerle seyreden hematüri,
9. Diğer noninvaziv tekniklerle çelişkide kalınan veya net sonuç alınamayan herhangi bir renal fonksiyon bozukluğu,
10. Konvansiyonel antirejeksiyon tedaviye dirençli olan akut rejeksiyon olgularında, Anti-timosit globulin (ATG) ya da Muromonab (orthoclinal) CD3(OKT3) gibi potent immunsupressif ajanların kullanılmasından önce.

2.5.2. Renal allograft biyopside histopatolojik sonuçlar

Transplante böbrek biyopsisi sonucunda ortaya çıkabilecek patolojiler şöyle gruplanabilir.

1- Rejeksiyonlar

2- Rejeksiyon dışı tanılar:

a. Post-transplant lenfoproliferatif hastalık

b. Nonspesifik değişiklikler

i. Tübülit olmaksızın fokal interstisyel inflamasyon

ii. Reaktif vasküler değişiklik

iii. Venülit

c. Akut tübüler nekroz (ATN)

- d. Akut interstisyel nefrit
- e. Siklosporin veya takrolimusa bağılı değişiklikler (akut, kronik)
- f. Subkapsüler yaralanma
- g. Pretransplant akut endotelial yaralanma
- h. Papiller nekrozis
- i. De novo glomerülonefrit
- j. Primer hastalığın nüksü
 - i. İmmunkompleks glomerülonefrit
 - ii. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)
 - iii. Diabet
 - iv. Hemolitik üremik sendrom
- k. Diğerleri (arteryel veya venöz tromboz, viral enfeksiyonlar, obstrüksiyon, reflü, lenfösel, idrar kaçağı).

2.6. Böbrek Nakli Sonrası Böbrek Fonksiyon Bozukluğu

2.6.1. Yavaşlamış greft fonksiyonu

Böbrek nakli sonrası ilk haftada böbrek fonksiyonlarının yavaş seyretmesi ve hastanın serum kreatinin değerlerinin 3 mg/dl veya üzerinde olmasını tanımlar. Bu hastalarda diyaliz ihtiyacı olmaması tanıda mutlaka olması gereken bir şarttır (2).

2.6.2. Gecikmiş greft fonksiyonu

Böbrek nakli sonrasında ilk bir haftada diyaliz ihtiyacının olması veya oligüri olarak tarif edilmektedir (2). Gecikmiş greft fonksiyonun birçok sebebi bulunmaktadır. Etiyoloji değerlendirilirken prerenal (hipovolemi, anestezi ve /veya muromonab-CD3 veya timoglobulin gibi ajanlardan salınan sitokinlerden kaynaklanan vazodilatasyon, renal arter veya ven trombozu), post renal (idrar yolunda tıkanıklığa neden olabilecek nedenler, mesane disfonksiyonu [özellikle diyabetiklerde], benign prostat hipertrofisi [BPH], üriner kaçak veya hematoma ile olabilecek üretral nekroz) ve renal (akut tübüler nekroz veya reperfüzyon hasarı, hiperakut ve hümorale rejeksiyon, ateroemboli, arteriyel veya venöz tromboz, kalsiyum oksalat kristalleri) nedenleri gözden geçirmek tedavinin yönlendirilmesi açısından yararlı olacaktır (25). Bunlara ek olarak soğuk iske mi süresinin 24 saatten uzun olması, hastanın panel reaktif antikor

(PRA) düzeyinin yüksek olması, HLA uyumsuzluğunun fazla olması, donör böbreğin kalitesi, nakilden hemen önce yapılan diyaliz modalitesi gecikmiş greft fonksiyonun diğer nedenleri arasında sayılmaktadır (25).

2.6.3. Transplantasyondan 1-12 hafta içinde gelişen disfonksiyon nedenleri

Prerenal: Hipotansiyon, volüm depleasyonu,

Postrenal: Mesane disfonksiyonu, BPH, lenfösel,

Renal: Akut rejeksiyon, Kalsinörin (KNI) nefrotoksisitesi, infeksiyon (CMV, BK nefropatisi), primer hastalığın tekrarı (FSGS, HUS-TTP, antiglomerüler bazal membran hastalığı), ilaç ilişkili akut interstisiyel nefrit.

2.6.4. Geç akut disfonksiyon nedenleri

Prerenal: Hipotansiyon, volüm depleasyonu, renal arter stenozu (RAS),

Postrenal: Mesane disfonksiyonu, BPH, lenfösel,

Renal: KNI nefrotoksisitesi, akut rejeksiyon (düşük ilaç dozu veya hastanın uyumsuzluğu), primer hastalığın tekrarı, nefrotoksinler veya sepsise bağlı ATN veya interstisiyel nefrit, BK nefropatisi.

2.6.5. Geç kronik allograft disfonksiyon nedenleri

İnterstisiyel fibrosis/ tübüler atrofi (IF/TA), KNI nefrotoksisitesi, hipertansif nefroskleroz, viral enf (BK, CMV), tekrarlayan veya denovo renal hastalıklar.

2.7. Rejeksiyonlar

Rejeksiyonlar dört grupta incelenebilir:

2.7.1. Hiperakut rejeksiyon

Hiperakut rejeksiyon, nakil sonrası dakikalar-saatler içinde gelişmektedir. Hasta kanında donörün sınıf I major transplantasyon antijenlerine karşı sitotoksik antikorların varlığında görülür (26). HLA'ya karşı ya da ABO kan grubuna karşı oluşmuş antikorlar başlıca bu tip rejeksiyonun sorumlusudur. Hasta kanında pretransplant dönemde gelişmiş antikorlar, transplantasyon operasyonu sırasında, renal arter ve ven anastomozu bittikten hemen sonra hızla reaksiyona girer. Antikor ilişkili vasküler rejeksiyon olup, akut hümmoral rejeksiyonda olan damar duvarında

inflamasyon veya fibrinoid komponent yoktur. Allogreftın diffüz trombozuna sebep olurlar. Tedavisi yoktur. Graft aynı seansta çıkarılır.

2.7.2. Akselere rejeksiyon

Akselere akut rejeksiyon sıklıkla transplantasyon sonrası ilk 5 gün (2-7 gün) içerisinde ortaya çıkmaktadır. Genellikle antijene karşı duyarlı olmuş alıcılarda, T ve/veya B lenfositlerin “hafıza” hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Daha önceden kan transfüzyonları veya önceki nakil, gebelik nedeniyle HLA class I antijenlerine karşı duyarlı olmuştur. Endotel hücrelerine karşı gelişmiş antikorlar da bu tür rejeksiyonlara neden olabilir. Gecikmiş hiperakut rejeksiyon da denebilir (2). Klinikte primer nonfonksiyon veya başlangıçtaki kısa süreli greft fonksiyonundan sonra oligoanüri ile kendini gösterir. Histopatolojik olarak, akselere akut rejeksiyon, hem hümmoral hem de hüccresel rejeksiyona benzer tübül ve endoteli tutar. Vasküler tromboz görülür. C4d boyamalarıyla, peritübüler kapillerlerde hümmoral rejeksiyona dair boyanmalar saptanabilir. Akselere rejeksiyona sebep olan bu durum, lenfosit cross-match testi ile tespit edilemez, çünkü donör antijenine spesifik hafıza hücreleri düşük miktarda ve henüz aktive değillerdir. Aktivasyon greftin takılmasıyla başlar (2).

2.7.3. Akut rejeksiyon

Genellikle nakilden sonraki ilk 5 gün ve 3 ay içerisinde görülür (2). Oligüri ve serum kreatininin yükselmesini açıklayabilecek başka nedenler ekarte edildikten sonra akut rejeksiyon akla gelmelidir. Kesin tanı greft biyopsisi ile konulur. Akut rejeksiyon histopatolojik bulgularına göre 2 ayrı grupta incelenir.

2.7.3.1. Akut hüccresel rejeksiyon

En sık görülen rejeksiyon tipidir, tübülointerstisiyel ve vasküler formu vardır. Donör antijenleri tarafından oluşan immün aktivasyon sonucu olabilir ve genellikle uyumsuz HLA antijenleriyle olur. CD8+ sitotoksik lenfositler, CD 4+ yardımcı T lenfositler ve daha az sıklıkla B lenfositler ve makrofajlardan oluşan değişik hücrelerden meydana getirilir. Ancak burada olayı başlatan ve kilit rolü oynayan hücre greftin histokompatibilite antijenlerini tanıyabilecek yetenekteki reseptörleri veya tanıma ünitelerini taşıyan az sayıdaki T lenfositidir (10). Mononükleer hücrelerin interstisiyum, tübül ve arteriyel endoteliumda görülmesi ve genellikle

eoziyofillerin izlendiği interstisiyel enflamasyon ve infiltrat hücreler tarafından tübül bazal membranının parçalanması görülür (27). İnterstisiyel enflamasyon en az %25 olup, orta derecede t b litis olması gerekir. Genellikle glomerüller sağlamdır. Akut hücresel rejeksiyon tanısı biyopsiye bağlıdır ve akut hücresel rejeksiyon tanısı dirençli durumlarda CD20 ile boyanma, negatif C4d boyanması, lenfosit aktivasyon göstergelerinin bulunması ve proteomik çalışma ile konulabilir (28).

Ayrıcı tanıda; akut interstisiyel nefrit (viral, bakteriyel, ilaç ilişkili) ve subklinik rejeksiyon sayılabilir (2).

2.7.3.2. Akut hümoral rejeksiyon

Antikor ilişkili rejeksiyon tanısında Banff sınıflamasında üç kriter tanıda kabul edilmektedir:

1. Morfolojik olarak akut hasarın gösterilmesi (akut tubuler hasar / peritübüller kapilleritis / glomerulitis gibi mikrovasküler inflamasyon (MVI); veya intimal arteritis/ fibrinoid nekroz),
2. İmmunopatolojik olarak antikor varlığının gösterilmesi (peritübüller kapillerlerde Ig G veya C4d birikimi - klasik kompleman aktivasyonu göstergesi),
3. Dolaşan donör spesifik antikor (DSA) varlığı (29-31).

İki çeşit akut hümoral rejeksiyon vardır. Biri klasik arteriyel tip, ikincisi ise C4d pozitifliğine rağmen vasküler tutulum olmayan tiptir. Vasküler tip daha az görülür. Kortikal enfart ve fokal interstisiyel kanama görülebilir. Ciddi vakalarda aşık r kortikal nekroz görülebilir. Antikor kaynaklı immün atak sonrası, renal arteriyollerin trombozu, progresif renal iskemi ve perivasküler dokuların lökositik infiltrasyonu ile son lanır. Genellikle ciddi vaskülit, glomerüller ve peritübüller kapiller içinde nötrofillerin olması, fibrin trombi, fibrinoid nekroz ve interstisiyel hemoraji genellikle bu tip rejeksiyonda görülür. Plazma hücresi genellikle predominant olan hücrelerdir (32).

Aynı anda hümoral ve hücresel rejeksiyon tabloları aynı hastada bulunabilir. H moral rejeksiyonun kompleman aracılı g   önüne alınırsa kompleman fragmanlarının varlığı hümoral rejeksiyonu destekler.

Ayrıcı tanıda özellikle vasküler tipte sistemik nekrotizan vaskülit akla gelebilir (32).

2.7.4. Kronik rejeksiyon

Kronik rejeksiyon patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Nakil sonrası aylar ya da yıllar içinde gelişebilir. Önceleri yalnızca antikorlarla ilişkili bir olay olduğuna inanılmaktayken, günümüzde değişik immun sistem komponentlerini de ilgilendirdiği ortaya çıkmıştır. T hücreleri, sitokinler, makrofajlar ve adhezyon molekülleri de fizyopatolojide rol almaktadır (33). Esas olarak kortikal bölge etkilenip tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozisin lökosit, plazma hücreleri ve mast hücrelerinin infiltrasyonu mevcuttur (32). Tekrarlayan akut rejeksiyon atakları gibi immünolojik bir nedenin yanı sıra immünolojik olmayan kronik KNI toksisitesi, nefroskleroz, obstrüksiyon, reflü ve kronik enfeksiyonlar gibi birçok faktörün de etkili olabileceği düşünülmektedir (34).

2.7.5. Transplant glomerulopati

Genellikle daha sık yıllar sonra görülmesine rağmen nakilden aylar sonra da olabilir. Proteinüri, kademeli olarak greft fonksiyonunun bozulmasının yanında asemptomatik olup, biyopside karşımıza çıkabilir (35). İmmun supresyon azaldığında akut rejeksiyon olmadan da olabilir. Geç antikor ilişkili rejeksiyonun bir formu (kronik humoral rejeksiyon) gibi algılanmasına karşın kronik rejeksiyonlardaki glomeruler hasardan farklıdır. Patogeneizde HLA Class II antikor varlığı vurgulanmaktadır (36).

Glomerüler bazal membranın duplikasyonu (immunflorasan [IF] ve elektron mikroskopi [EM] ile diğer olası tanıların ekartasyonu sonrası) glomerüler kapillerin subendotelial bölgesine hücresel interpozisyonundan kaynaklanmaktadır (37). EM’da glomeruler endotelial vakualizasyon ve glomeruler rara interna ekspansiyonu görülür (38,39).

2.7.6. Kronik allograft yetmezliği

Eski terminoloji de Kronik Alograft Nfropatisi (KAN) olan yeni Banff skorlamasında diğer yerlerde sınıflanmayan IF/TA, olarak tarif edilen lezyon nakil edilen böbrekte ilerleyici interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, vasküler oklüzif değişiklikler ve glomerulosklerozun eşlik ettiği bir durumu tarif etmektedir (32). Geç dönem greft yetmezliğinin en sık nedenidir. Etiyolojisinde alloantijen bağımlı risk faktörleri arasında ilk 6 ay için akut rejeksiyon geçirmesi (özellikle ilk 3 ay sonrası),

HLA uyumsuzluğu, ilaçlara uyumsuzluk sayılabilir. Alloantijen bağımsız risk faktörleri arasında yavaşlamış veya gecikmiş greft fonksiyonu, donör yaşının ileri olması, KNI nefrotoksitesi, kan basıncı yüksekliği, sigara kullanımı, proteinüri sayılabilir. Yavaşlamış veya gecikmiş greft fonksiyonu iskemik hasar nedeniyle nefron kitlesinde kayıpla ve bu kişilerde akut rejeksiyonun daha sık olmasıyla açıklanabilir (40). Daha iyi ve stabil greft fonksiyonu daha iyi uzun dönem greft sağ kalımıyla ilişkilidir. Hastaneden çıkış kreatinini, 6. ay ve 1. yıl kreatinin değerleri uzun dönem greft sağ kalımı için değerli göstergeler olmakla beraber en önemlisi 1. yıldaki değerdir (40).

2.8. Rejeksiyon Dışı Tanılar

2.8.1. Akut tübüler nekroz

Histolojik olarak böbreklerde gelişen akut tübüler nekrozlardan önemli farklılık gözlenmez. Özellikle ilk günlerdeki gecikmiş greft fonksiyonundan sorumlu olabilen histolojik tablodur. Kadavra donör nakillerde iskemi sürelerinin uzunluğuna bağlı olarak görülme sıklığı artar.

2.8.2. İmmüsupresif ilaçlara bağlı gelişen nefrotoksisite

Organ naklinde yeni bir çığır açan kalsinörin grubu ilaçlar Takrolimus (FK506) ve siklosporin A nefrotoksitesi olan ilaçlardır. Renal vasküler dirençte geri dönüşümlü değişiklikler yapabilir. Özellikle vazospazm etkileri nedeni ile böbrek kanlanmasını azaltmaktadırlar. Bunun yanında özellikle proksimal tübül hücrelerinde izometrik vakuoller ve inklüzyon cisimcikleri oluşumu ile giden yapısal değişiklikler de akut toksisitenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Böbrek yapısında geriye dönüşümsüz lezyonlar yapabilir. Bunlar böbreğin üç komponentinde olabilir:

1. Damarlar: Arteriolar hyalinos ve fibrointimal kalınlaşma,
2. Tubulointerstisium: Çizgili interstisiyel fibrosis ve tubuler atrofi,
3. Glomerul: Glomerulosklerosisdir.

KNI arteriolopatisinde, arteriollerin kas tabakası boyunca kolye gibi arterioller depozitlerin birikimi vardır. HT, DM'den farklı olarak düz kas hücreleri subendoteliyal deposit varlığıyla korunmuştur (41).

2.8.3. De novo glomerülonefrit

SDBY'ne yol açan hastalıktan bağımsız olarak değişik histopatolojiye sahip yeni bir glomerülonefritin allogreftte ortaya çıkmasıdır. En sık görülen de novo glomerülonefritler başta membranöz glomerülonefrit olmak üzere, fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS), anti-glomerüler bazal membran nefriti, ilaç ilişkili trombotik mikroangiopati (42). Bir yıldan daha uzun süre fonksiyone allograftlerde de novo membranöz glomerülonefrit sıklığı %10 civarındadır (32).

2.8.4. Primer hastalığın nüksü

SDBY'ne yol açan histopatolojinin greftte de ortaya çıkmasıdır. Özellikle FSGS nedeni ile nakil yapılan hastalarda %30-50 gibi yüksek oranlarda rastlanabilir (32,43). Ayrıca membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit tip I ve II (özellikle tip II MPGN), IgA nefropatisi, kresentik glomerülonefrit ve lupus nefritinde de tekrarlamalar görülebilir (40). Amiloidoz, multipl miyelom, hafif zincir depo hastalığı, hemolitik üremik sendrom ve okzalozis de ciddi greft fonksiyon bozukluklarına yol açacak şekilde ortaya çıkabilir (40).

2.8.5. Enfeksiyonlar

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da greft fonksiyon bozukluklarına yol açabilirler. Özellikle CMV gibi bazı viral enfeksiyonların tanısı histolojik olarak oldukça güç konulur, bu nedenle klinikte bu tanının her zaman akılda tutulması gerekmektedir.

2.8.5.1. BK nefropatisi

BK virus, poliomavirus ailesinde yer almakta olup, greft kaybının önemli nedenlerinden biridir. Nakil sonrası ilk aylarda nadiren görülse de, 1. yıldan sonra sıklığı artmaktadır. Daha güçlü immunsupresif tedaviler, etkenin daha iyi bilinmesi ve tanı yöntemlerindeki gelişmeye bağlı olarak tanısı daha erken konulabilmektedir. Biyopsi bulgusu olarak ise, yamalı tarzda interstisyel infiltratlar görülmektedir. Tedavinin temel taşı, immunsupresyonun düşürülmesidir.

Bunların dışında görülebilecek diğer histopatolojiler arasında akut interstisyel nefrit, tübül epitel zedelenmesi, posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve non spesifik değişiklikler sayılabilir.

2.9. İmmünosupresif İlaçlar

Kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır. Bunlar;

- 1) İndüksiyon tedavisi,
- 2) İdame tedavisi,
- 3) Akut rejeksiyon tedavisidir.

Bu amaçlarla kullanılan ilaçlar şunlardır;

1. Kortikosteroidler: Prednizolon, metilprednizolon,
2. Kalsinörin inhibitörleri: Siklosporin, takrolimus,
3. Antiproliferatif ajanlar: Azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenalat sodyum,
4. mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri: Sirolimus, everolimus,
5. Antikorlar: Poliklonal antikorlar (anti timosit globulini, anti lenfosit globulin), monoklonal antikorlar (muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab) (44).

Akut rejeksiyonda pulse steroid 500-1000 mg metilprednisolon IV 3-5 gün, antikor aracılı olan ilk rejeksiyonda Timoglobulin %90 oranında geri döndürebilir. Banff IIB ve üstü rejeksiyonlarda (ciddi ve vasküler rejeksiyonda) ilk tedavi seçeneği olabilir. Antikor aracılı rejeksiyonda yüksek doz IVIG (2 g/kg) genellikle yeterlidir; plazmaferezle beraber CMVIG (CMV hiperimmünglobulin) gün aşırı DSA kontrol altına alınana kadar kullanılabilir. Yüksek doz vericiye DSA varlığında Ritüksimab verilebilir. Antikor aracılı rejeksiyon tekrarlayabilir veya akut hücresel rejeksiyondan sonra da görülebilir (45).

2.10. Böbrek Nakil Hastalarında Proteinüri Yapan Nedenler

Böbrek nakli sonrası erken dönemde düşük miktarda proteinüri yapan birçok neden vardır. Vericinin yaşı, soğuk iske mi süresi, beyin ölümü nedeni, nakil öncesi böbrek hastalığının tipi, iskemik reperfüzyon hasarının derecesi gibi nedenler nakil sonrası erken dönemde görülen proteinüri ile ilişkilidir (46). Böbrek nakli sonrası görülen inatçı proteinüri başlıca dört nedene bağlıdır (47). Bunlar;

- 1- IF/TA (Eski terminolojiyle kronik allograft nefropatisi) (%60),
- 2- De nova glomerulonefritler (%10),
- 3- Nakil öncesi hastalığın nüksü (%15),
- 4- İlaçlar.

2.11. Greft Disfonksiyonuna Tanısal Yaklaşım

Görüntüleme yöntemlerinden USG, nükleer tıp, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans inceleme sayılabilir. Renal USG’de allograft boyutu, toplayıcı sistem dilatasyonu, peritransplant sıvı koleksiyonu (hematom, ürinom, lenfösel, abse), Doppler US’de akut rejeksiyon, arteriyel veya venöz tromboz, enfarkt, kronik rejeksiyon, renal arter stenozu, arteriovenöz fistül, pseudoanevrizma tespit edilebilir. Doppler US’de hesaplanan resistif indeks (RI) ($RI = \frac{\text{pik sistolik hız} - \text{diastol sonu hız}}{\text{pik sistolik hız}}$) akut rejeksiyonda artabilir. RI artışı ($>0,9$) ciddi akut tübüler nekroz, renal ven obstrüksiyonu, pyelonefrit, subkapsüler hematoma (page böbrek), obstrüksiyon ve siklosporin toksisitesinde görülebilir. RI’in nakilden 3 ay sonra 0,8 veya yüksek olması kötü greft fonksiyonuyla ilişkili olduğu belirtiliyor (2). Nükleer tıp görüntüleme tekniklerinden ^{99}Tc -merkaptotriglycine (MAG3), ^{99}Tc - DTPA akut rejeksiyon, ATN, GFH hesaplanmasında, toplayıcı sistem dilatasyonunun tespitinde kullanılır (48).

Akut ve kronik allogreft disfonksiyonunu araştırmak için yeni teknolojiler küçük dizili gen profilleri, metabolomiks ve proteomiksler gibi teknikler geliştirilmeye başlanmıştır. Şimdiki teknolojiler rejeksiyon ve tedaviye yanıtta FOXP3 gibi tanımlayıcı belirteçler tespit edilebilmektedir (49). Suthanthiran ve arkadaşları yakında yaptıkları bir çalışmada akut hücre sel rejeksiyonda CD3E

mRNA, IP-10 mRNA ve 18S rRNA düzeylerinin tanısal ve prognostik değerin olabileceğini belirtmektedir (50).

2.12. Biyopsinin Patolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Elde edilen doku parçasının öncelikle mikroskopta yeterli olup olmadığının belirlenmesi gerekir. İyi bir biyopsi korteksten alınmalı, en az 10 glomerül ile birlikte 2 arter kesidi içermelidir. Eşik değer 7 glomerül ve bir arter olarak kabul edilir. Alınan materyal arter kesiti içermiyorsa rejeksiyon tanısı için yetersiz sayılır. Tercihan 16 veya 18 gaugeluk iğneler kullanılır. Biz merkezimizde 18 gaugeluk iğneler kullanıyoruz. İncelemeler değişik kesitlerden hematoxilen&eosin (HE), periodic acid-Schiff (PAS), masson trikrom (MT), methanamin silver (MS) boyaları kullanılarak yapılmalı ve kesitler 3-4 µ kalınlığında olmalıdır (51). Özellikle ilk kez yapılan biyopsilerde ışık mikroskopisi, elektron mikroskopisi ve immunfluoresan incelemelerin hepsi yapılmalıdır.

Renal greft disfonksiyonu incelemelerinde tüm histopatolojik komponentlerin ayrıntılı olarak kodlandığı ve derecelendiği, en son olarak 2009'da toplanıp güncellenen, Banff sınıflaması Tablo 2.4'de verilmiştir (52).

Tablo 2.4. 2009 Banff sınıflamasına göre renal allograft biyopsi değerlendirilmesi.

1- Normal
2- Antikor-aracılı rejeksiyon (kategori 3,4,5 ve 6 ile birlikte olabilir.) - Akut antikor-aracılı rejeksiyon - Tip I: ATN benzeri C4d+, minimal inflamasyon - Tip II: Kapiller ve/ veya glomerululer inflamasyon ile (ptc/g>0 ve/veya tromboz, C4d+) - Tip III: Transmural arteritis / arteriyel fibrinoid değişiklik, C4d+, v3 - Kronik aktif antikor-aracılı rejeksiyon - Glomerüler çift kontur ve/veya peritübüler kapiller bazal membranında tabakalanma ve/veya interstisyel fibrozis/tübüler atrofi veya arterlerde fibröz intimal kalınlaşma, C4d+, dolaşan DSA antikor varlığı
3- Border-line değişiklikler: Şüpheli akut T-hücreli aracılı rejeksiyon (kategori 2, 5 ve 6 ile beraber olabilir.) İntimal arterit bulguları olmadan hafif tübülit ve minör interstisyel inflamasyon (t1,t2 veya t3, ile i0veya i1)
4- T-hücre aracılı rejeksiyon (kategori 2,5 ve 6 ile birlikte olabilir.) - Akut T-hücre aracılı rejeksiyon (tip/derece) - Tip IA: Anlamlı interstisyel infiltrasyon (>%25 parankimal etkilenme, i2 veya i3) ve orta derecede tübülit (t2) - Tip IB: Anlamlı interstisyel infiltrasyon (>%25 parankimal etkilenme, i2 veya i3) ve belirgin derecede tübülit (t3) - Tip IIA: Hafif-orta intimal arterit (v1) - Tip IIB: Lümen alanın >%25'ini tutan belirgin intimal arterit (v2) - Tip III: Transmural arterit ve/ veya arterial fibrinoid değişiklik ve lenfositik inflamasyonun eşlik ettiği düz kas hücrelerinde nekroz (v3) - Kronik aktif T-hücre aracılı rejeksiyon - Kronik allograft arteriopati (arteriyel fibrozis, fibroziste mononükleer hücre infiltrasyonu, yeni intima formasyonu)
5- Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis, spesifik etyoloji olmadan - Grade I (hafif): Hafif derecede interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (kortikal alanın < %25) - Grade II (orta): Orta derecede interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (kortikal alanın %25-50) - Grade III (şiddetli): Şiddetli derecede interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (kortikal alanın > %50)
6- Diğerleri: Akut ve kronik rejeksiyonu düşündürmeyen bulgular. (kronik hipertansiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, kronik obstrüksiyon, pyelonefrit ve viral enfeksiyon)

Tüm bu bilgiler ışığında biz de merkezimizdeki böbrek biyopsisi yapılmış böbrek nakli hastalarının endikasyon biyopsilerini inceleyerek histopatolojik bulgularla klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik.

3. MATERİYAL VE METOT

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada “Böbrek nakli alıcılarında Ocak 2009 - Haziran 2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Organ Nakli Merkezi’nde allogreft biyopsi yapılan hastalarda kreatinin yüksekliğinin açıklanması, proteinüri varlığı, rejeksiyonun düşünüldüğü durumlarda yapılan endikasyon biyopsilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi; nakil sonrası tekrarlayan glomerulonefritler, hüморal veya hücreseл rejeksiyonlar, ilaç toksisitesi, BK virus enfeksiyonu, akut tübüler nekroz tanılarının bizim hastalarımızdaki dağılımının görülmesini araştırmayı planladık.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 31.07.2013 tarih ve 86 protokol numarası onayı ile yapılmıştır.

3.3. Hasta Gruplarının Oluşturulması

Çalışma kapsamına, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde nakil yapılmış olan hastalar ile gerek yurt içi gerekse yurt dışı başka merkezlerde böbrek nakli yapıldıktan sonra takip için hastanemiz organ nakli merkezine başvuran tüm hastalardan, Ocak 2009-Haziran 2013 tarihleri arasında renal allogreft biyopsisi yapılmış olan hastalar alındı. Hastalara ait veriler dosyalarından, kartlarından ve hastanemiz veri tabanından elde edildi. Biyopsi yapılan hastalar cinsiyet, yaş, primer hastalığı, immunsupresif tedavileri, vericinin kaynağı (kadavra, canlı), verici yaşı, mismatch sayısı, nakil öncesi renal replasman tedavi durumu, nakil önce hepatit varlığı, nakilden sonraki çıkış, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 12. ay, 24. ay, 36. ay kreatinin ve proteinüri değerleri, biyopsi sırasındaki kreatinin ve proteinüri değerleri, biyopsi sırasında aldığı tedavi, biyopsi öncesi tedavi aldıysa tedavi protokolleri, nakildeki indüksiyon ajanları, greftinin durumu, nakil sonrası

DM, HT, hiperürisemi, hiperlipidemi, son kontrol kreatininin, GFH ve proteinüri değerleri ile böbrek biyopsi sonuçları (tüm Banff skorları ve tanı) kaydedildi.

Hastalara MPGN, IgA nefropatisi, polikistik böbrek hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, amiloidoz (FMF), Alport hastalığı, vezikoüreteral reflü, hipertansiyon, Tip 1 ve 2 DM, nefrolithiazis, HT gibi hastalıklara ve sebebi bilinmeyen nedenlere ikincil SDBY gelişmesi üzerine böbrek nakli yapılmıştır.

Tablo 3.1. Renal allogreft biyopsisi olan böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri.

Alıcı Faktörleri	Ortalama	Minimum-Maksimum
Nakil Yaşı (yıl)	30,4± 10,1	14-56
Cinsiyet (K/E)	24/68	
Pretrans Hepatit (B/C/B+C)	9/4/1	
Pretrans RRT (hd/pd/hd+pd)	62/15/1	
Preemptif	12	
Donör Faktörleri	Ortalama±SP	Minimum-Maksimum
Donör Yaşı (yıl)	42,3±13,4	5-72

3.4. Böbrek Nakilli Hastalar İle İlgili Tanımlar

Kreatinin yüksekliği için önce prerenal ve postrenal sebepler ekarte edildikten sonra böbrek biyopsisi yapıldı.

- a) **Akut böbrek hasarı;** 48 saat içinde serum kreatininde ani bir yükseliş ($\geq 0,3$ mg/dl) veya $\geq 50\%$ 'den fazla yükseliş (1,5 kat) veya idrar çıkışında azalma (6 saatten fazla 0,5 ml/kg/saat den az idrar çıkışı)
- b) **Kronik böbrek hasarı;** evrelere göre tanımı Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri.

Evre	Tanım	GFH (ml/dk)
G1	Normal ya da artmış GFH ile beraber	≥ 90 ml/dk
G2	GFH'de hafif azalma	60-89 ml/dk
G3a	GFH'de hafif-orta dereceli azalma	45-59 ml/dk
G3b	GFH'de orta -ciddi azalma	30-44 ml/dk
G4	GFH'de ciddi azalma	15-29
G5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15 ml/dk

- c) **Yavaşlamış greft fonksiyonu;** böbrek nakli sonrası ilk haftada böbrek fonksiyonlarının yavaş seyreden ve serum kreatinin değerleri 3 mg/dl veya üzerinde olan hastaları tanımlamak için kullanıldı. Bu hastalarda diyaliz ihtiyacı olmaması tanıda mutlaka olması gereken bir şart olarak kabul edildi (2).
- d) **Gecikmiş greft fonksiyonu;** böbrek nakli sonrasında ilk bir haftada bir veya daha fazla diyaliz ihtiyacının olması olarak kabul edildi (2).
- e) **Akut hüморal rejeksiyon;** posttransplant erken dönemde kreatinin yüksekliği saptanan hastalarda yapılan böbrek biyopsi sonucuna göre akut hüморal rejeksiyon olarak raporlanan sonuçlar akut hüморal rejeksiyon kabul edildi (2).
- f) **Akut hücreşel rejeksiyon;** posttransplant erken dönemde kreatinin yüksekliği saptanan hastaların yapılan böbrek biyopsi sonucuna göre akut hücreşel rejeksiyon olarak raporlanan sonuçlar akut hücreşel rejeksiyon kabul edildi (2).
- g) **BK nefropatisi;** renal biyopsi ile özgül değışiklikleriyle tanı koyuldu.
- h) **Kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesi;** kalsinörin inhibitörünün kullanılmasına ikincil olarak gelişen böbrekte histopatolojik değışikliklere neden olan durum olarak tanımlandı.
- i) **Greft fonksiyonunun hızlı bozulması;** hastanın kontrolleri arasında kreatinin değerinin $\geq$ %50 den fazla artması olarak tanımlandı.
- j) **Greft fonksiyonunun yavaş bozulması;** hastanın kontrolleri arasında kreatinin değerin $\leq$ %50 den az olarak artması olarak tanımlandı.

3.5. Biyopsi İşlemi

Hasta supin pozisyonda yatariken sağ veya sol iliak fossada mevcut transplant böbreğin olduğu alanın sterilizasyon kurallarına uygun örtülmesini ve 10 ml %2'lik prilokain hidroklorür ile lokal anestezi yapılması ve bistüri ile ciltte kesiyi takiben US kılavuzluğunda üst polden girilerek 18 G'lik biyopsi iğnesi ile biyopsi alındı. İlk örnek patolojik inceleme için formol bulunan şişe içerisine, üçüncü örnek ise immunfloresan inceleme için petri kutusunda serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez üstüne konuldu. Biyopsi sonrası iğne giriş yerine bir kaç dakika kompresyon uygulandı. US ile kanama olmadığı kontrol edildikten sonra hasta hospitalize edilerek 6 saat mutlak yatak istirahati ve kanama kontrolü önerildi.

Alınan örnekler patoloji laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarda kesitlere HE, PAS boyamaları yapıldı. Immünfloresan inceleme için ayrılan materyalde ayrı bir

seansta IgA, IgM, IgG, C3 ve fibrinojen için antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal inceleme yapıldı. C4d boyaması da yapıldı. Histopatolojik inceleme 2009 Banff sınıflamasına göre yapıldı.

Veriler tüm hastalarda geriye dönük olarak incelenerek biyopsi ile konan histopatolojik tanılar içinde, nakil sonrası tekrarlayan glomerulonefritler, hümmoral veya hüccresel rejeksiyonlar, ilaç toksisitesi, BK virus enfeksiyonu, akut tübüler nekroz tanılarının bizim hastalarımızdaki dağılımının görölmesini, proteinüri varlığıyla tanıların arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

3.6. Banff Renal Allograft Sınıflaması

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre tübilit skorlaması:

- to Tübüllerde mononükleer hücre yok
- t1 Bir tübül kesitinde tübül başına ya da 10 tübül epiteli başına 1-4 adet mononükleer hücre olan odak
- t2 Bir tübül kesitinde tübül başına 5-10 adet mononükleer hücre olan odak
- t3 Bir tübül kesitinde tübül başına ya da 10 tübül epiteli başına 10'dan fazla mononükleer hücre olan odak ya da en az iki odakta tübül bazalm membran hasarı ve beraberinde diğer alanlarda i2/i3 inflamasyon ve t2 tübülit olması

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre intimal arterit skorlaması:

- vo Arterit yok
- v1 En az bir arter kesitinde hafif-orta derecede intimal arterit
- v2 En az bir arter kesitinde lümminal alanın en az %25'inde kayba neden olan ciddi intimal arterit
- v3 Transmural arterit ve/veya arteriel fibrinoid değışiklikler ve damar duvarında lenfositik infiltratın da eşlik ettiğı medial düz kas nekrozu

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre mononükleer hücrelerden oluşan interstisyel inflamasyon skorlaması:

- io İnterstisyel inflamasyon yok ya da önemsiz derecede inflamasyon (parankimin %10'undan az alanda)
- i1 %10-25 parankim alanında inflamasyon
- i2 %26-50 parankim alanında inflamasyon
- i3 %50'den fazla parankim alanında inflamasyon

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre mononükleer hücrelerden oluşan interstisyel inflamasyon skorlaması:

- io İnterstisyel inflamasyon yok ya da önemsiz derecede inflamasyon (parankimin %10'undan az alanda)
- i1 %10-25 parankim alanında inflamasyon
- i2 %26-50 parankim alanında inflamasyon
- i3 %50'den fazla parankim alanında inflamasyon

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre erken allograft glomerülit skorlaması:

- go Glomerülit inflamasyon yok
- g1 %25'ten az glomerülde glomerülit
- g2 %25-75 glomerülde segmental ya da global glomerülit
- g3 %75'ten fazla glomerülde, çoğu global glomerülit

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre interstisyel fibrozis skorlaması:

- cio Kortikal alanda %5'e kadar interstisyel fibrozis
- ci1 Kortikal alanın %6-25'inde hafif derecede interstisyel fibrozis
- ci2 Kortikal alanın %26-50'sinde orta derecede interstisyel fibrozis
- ci3 Kortikal alanın %50'den fazlasında ciddi derecede interstisyel fibrozis

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre tübüler atrofi skorlaması:

- cto Tübüler atrofi yok
- ct1 Kortikal tübüllerin %25'ine kadar tübüler atrofi
- ct2 Kortikal tübüllerin %26-50'sini içine alan tübüler atrofi
- ct3 Kortikal tübüllerin %50'den fazlasında tübüler atrofi

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre allograft glomerülopati skorlaması:

- cgo Glomerülopati yok ya da en fazla etkilenen glomerülün periferel kapiller looplarının %10'dan azında looplarında çift kontür görünümü
- cg1 En çok etkilenen nonsklerotik glomerülün periferel kapiller looplarının %25'inde çift kontür görünümü
- cg2 En çok etkilenen nonsklerotik glomerülün periferel kapiller looplarının %26-50'sinde çift kontür görünümü
- cg3 En çok etkilenen nonsklerotik glomerülün periferel kapiller looplarının %50'den fazlasında çift kontür görünümü

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre mezengiel matriks artışı skorlaması:

- mno Mezengiel matriks artışı yok
- mm1 Etkilenmiş nonsklerotik glomerülün %25'ine kadar mezengiel matriks artışı (en az orta derecede)
- mm2 Etkilenmiş nonsklerotik glomerülün %26-50'sinde mezengiel matriks artışı (en az orta derecede)
- mm3 Etkilenmiş nonsklerotik glomerülün %50'sinden fazlasında mezengiel matriks artışı (en az orta derecede)

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre kronik vasküler değişikliklerin skorlaması:

- cvo Kronik vasküler değişiklik yok
- cv1 Arterlerde fibrointimal kalınlaşma ile lümende %25'e kadar daralma, beraberinde internal elastik laminada bozulma veya köpüksü histiyosit ya da mononükleer hücreler olabilir ya da olmayabilir
- cv2 Yukarıda belirtilen değişikliklerin ciddiyetinde artma ve lümende %26-50 oranında daralma
- cv3 Ciddi vasküler değişiklikler ve lümende %50'den fazla daralma

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre arteriolar hyalin kalınlaşmanın skorlaması:

- aho PAS pozitif arteriolar hyalin kalınlaşma yok
- ah1 En az bir arteriolde hafif-orta derecede PAS-pozitif hyalin kalınlaşma
- ah2 Birden fazla arteriolde orta-ciddi derecede PAS-pozitif hyalin kalınlaşma
- ah3 Birçok arteriolde ciddi PAS-pozitif hyalin kalınlaşma

Banff 2009 renal allograft sınıflamasına göre peritübüler kapillerit skorlaması:

- ptco Kayda değer kortikal peritübüler kapillerit yok ya da %10'dan az peritübüler kapillerde inflamasyon mevcut
- ptc1 %10'dan fazla kortikal peritübüler kapillerde, 3-4 lüminal inflamatuvar hücre görülen kapillerit
- ptc2 %10'dan fazla kortikal peritübüler kapillerde, 5-10 lüminal inflamatuvar hücre görülen kapillerit
- ptc3 %10'dan fazla kortikal peritübüler kapillerde, 10'dan fazla lüminal inflamatuvar hücre görülen kapillerit

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçlar, SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences) yazılımı yardımı ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk, Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal wallis testi ve post-hoc analiz için Mann-Whitney U testi ile Sidak düzeltmesi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin korelasyonunu incelemek için Spearmann rho testi yapıldı. Alfa anlamlılık derecesi olarak 0.05 alındı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında Ocak 2009 - Haziran 2013 tarihleri arasında merkezimizde renal allogreft biyopsisi yapılan 92 hasta değerlendirildi. Hastaların 24'ü (%26,1) kadın, 68'i (%73,9) erkekti. Nakil hastalarının nakil sırasındaki yaşları 14-56 yaşlar arasında olmak üzere yaş ortalaması 30,4 olarak hesaplandı. Toplam 92 hastanın 4'ü 2 kez transplantasyon uygulanan hastadır. Bu 4 hastaya ikinci nakil sonrasında biyopsi yapıldı. Donör kaynağına göre incelendiğinde 81 (%88) canlı, 11 (%12) kadavradan nakil yapıldı. Çalışma kapsamına alınan hastaların donör kaynağı, demografik özellikleri, rejeksiyon ve nakil sonrası özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Renal allogreft biyopsisi olan böbrek nakli yapılan hastaların demografik verileri.

Alıcı Faktörleri	Ortalama	Minimum-Maksimum
Nakil Yaşı (yıl)	30,4± 10,1	14–56
Cinsiyet (K/E)	24/68	
Pretrans Hepatit (B/C/B+C)	9/4/1	
Pretrans RRT (hd/pd/hd+pd)	62/15/1	
Preemptif	12	
Donör Faktörleri	Ortalama±SP	Minimum-Maksimum
Donör Yaşı (yıl)	42,3±13,4	5–72
Nakil Faktörleri		
Nakil sayısı (0/1)		88/4
Canlı/Kadavra		81/11
Mismatch Sayısı (0/1/2/3/4/5/6)		4/2/8/36/14/13/5
Akraba/Akraba Değil		39/52
Gecikmiş greft fonksiyonu olan hasta		10(%11)
İndüksiyon Tedavileri (Yok/ATG/IL2 monoklonal antikor)		30/19/37
Akut Rejeksiyon (Var/Yok)		33/55
Biyopsi Öncesi Rejeksiyon Sayısı (0/1/2/3)		46/31/7/4
Biyopsiye Aldığı Tedavi (Steroid/Steroid+ATG/ATG/steroid+plazmaferoz/IVIG /steroid+ATG+plazmaferoz)		(26/9/9/1/1/1)
Nakil Sonrası Durumlar		
Nakil Sonrası DM (Var)		13(%14.1)
Nakil Sonrası BK (Var)		10(%10,8)
Nakil Sonrası Hiperürisemi (Var)		10(%10,8)
Nakil Sonrası Hiperlipidemi (Var)		32(%34.7)

Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri.

Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri	Sayısı
Vezikoüretal reflü	11
Fokal segmental skleroz	7
Nefrolitiaizis	6
MPGN	4
FMF	3
PKBH	2
Kresentic glomerulonefrit	2
Tip I DM	1
Tip II DM	1
Alport Hastalığı	1
IgA	1
HT	1
SLE	1
PUV	1
Sebebi bilinmeyenler	50

Biyopsiler nakilden en az 4 gün en çok 155 ay sonra yapıldı. Bu çalışmaya her hastanın sadece bir biyopsisi alındı.

Biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde 20’sinde borderline değişiklikler (şüpheli akut T hücre aracılı rejeksiyon), 2’sinde akut antikor aracılı rejeksiyon, 10’unda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, 7’sinde akut T hücreli aracılı rejeksiyon, 8’inde de novo glomerulonefrit veya primer hastalığın nüksü, 1’inde koagülasyon nekrozu, 9’unda değişik derecelerde tübüler atrofi ile interstisyel fibrozis, 6’sında kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi, 7’sinde BK nefropatisi tanıları saptandı. Biyopsi sonuçlarına göre saptanan histopatolojik tanılar ve biyopsi sayıları Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Biyopsi sonuçlarına göre saptanan histopatolojik tanılar ve biyopsi sayıları.

Biyopsi tanıları	Sayıları
Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon	2
Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon	10
Borderline Değişiklik	20
Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon (tip1A)	5
Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon (tip1B)	1
Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon (tip2B)	1
Kronik Aktif T Hücre Aracılı Rejeksiyon	22
5 I (hafif IF -TA)	5
5 II (orta IF -TA)	3
5 III (şiddetli IF -TA)	1
İlaç Toksisitesi	5
BK Nefropatisi	7
MPGN	1
IgA	4
FSGS	4
Koagulasyon Nekrozu	1

Her biyopsinin yapıldığında kreatinin düzeyi kaydedildi. Kreatinin değeri 0,9-5,87 mg/dl (normal değer 0,5-1,3 mg/dl) arasında değişmekte olup, ortalama kreatinin değeri $2,58 \pm 1,1$ mg/dl hesaplandı. Biyopsi yapıldığındaki proteinüri değerleri 83-12.600 mg/gün arasında değişmekte olup, ortalama proteinüri değeri 2142 ± 2619 mg/g hesaplandı.

Tablo 4.4. Renal biyopsi yapıldığındaki laboratuvar verileri.

Biyopsideki Durumlar			
	Ortalama	Min.Maks.	Medyan
Biyopsi sırasında hasta yaşı	35,3 $\pm$ 37,6	0,27-155	24,9
Biyopsideki serum kreatininin düzeyi (mg/dl)	2,5 $\pm$ 1,1	0,9-5,87	2,34
Biyopsi sırasındaki proteinüri değeri (mg/gün)	2142 $\pm$ 2619	83-12.600	1000
Biyopsi sırasındaki GFH (ml/dk)	35,3 $\pm$ 18,9	10-92	31,5

Hastaların biyopsi yapıldığında aldıkları immun supresif ilaçlar (düşük doz steroidle birlikte) şu şekildedir: 74 hasta kalsinörin inhibitörü ve mikofenolat mofetil, 9 hasta kalsinörin inhibitörü ve mTor inhibitörü, 6 hasta mTor inhibitörü ve

mikofenolat mofetil, 2 hasta da sadece kalsinörin inhibitörü almaktaydı. Biyopsi sırasındaki hipertansiyon varlığı ve o dönemdeki Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) veya Anjiyotensin-2 reseptör blokeri (ARB) gruplarından ilaç kullanımı Tablo 4.5’de gösterildi. Yapılan biyopsilerin nedenleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.5. Renal biyopsi yapıldığındaki durumlar.

Biyopsi sırasındaki İmmünsüpresyonları (KNI+mmf/KNI+mTOR/mm+mmf+mTOR/KNI)	74/9/6/2
Biyopsi sırasındaki hipertansiyon varlığı	18 (%19.5)
Biyopsi sırasındaki hematüri varlığı	10 (%11)
Biyopsi sırasındaki ACEI-ARB kullanımı	25 (%27.4)

Tablo 4.6. Renal biyopsi endikasyonları ve biyopsi sayıları.

Biyopsi Endikasyonları	Biyopsi Sayısı
Greft Fonksiyonunun Hızlı Bozulması	39
Greft Fonksiyonunun Yavaş Bozulması	27
Proteinürinin Araştırılması	25
Primer Nonfonksiyon	1

Yapılan biyopsilerin alındıkları aya göre dağılımları aşağıda Tablo 4.7 ve Tablo 4.8’de verildi.

Tablo 4.7. 0-3 ayda yapılan biyopsilerin tanıları ve sayıları.

0-3 ay biyopsilerin tanıları (15 biyopsi)	
Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon	2
Borderline Değişiklik	5
Kronik Aktif T Hücre Aracılı Rejeksiyon	1
5 I (hafif TA-IF)	2
İlaç Toksisitesi	1
FSGS	3
Koagülasyon Nekrozu	1

FSGS olan hastaların birinde daha önceden bilinen FSGS tanısı mevcut olup, birinde primer tanı belli değil, birinde ise vaskülit tanısı mevcuttu.

Tablo 4.8. 3-6 ayda yapılan biyopsilerin tanıları ve sayıları.

3-6 ay biyopsilerin tanıları (9 biyopsi)	
Borderline Değişiklik	3
Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon (tip1A)	1
BK Nefropatisi	2
IgA Nefropatisi	1
FSGS	1
5 II (orta TA-IF)	1

Ig A ve FSGS tanılarını alan hastaların primeri belli değildi.

Tanılar farklı bir şekilde gruplandığında biyopsi yaşları ve tanıların sayıları Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.9. Biyopsi yaşı ile konulan tanı ve biyopsi sayıları.

Biyopsi Yaşı	Tanı* alan biyopsi sayısı				
	1	2	3	4	5
0-12 ay	2	0	11	1	19
12-36 ay	0	4	12	7	5
36 ay sonrası	0	6	4	14	7

- *: 1. Akut antikor aracılı rejeksiyon
2. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon
3. Akut T hücre aracılı rejeksiyon, borderline
4. Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon
5. Diğer

Tanılara ve proteinüri miktarına göre biyopsilerin dağılımları Tablo 4.10’da verildi.

Tablo 4.10. Tanılara ve proteinüri miktarına göre biyopsilerin dağılımları.

Proteinüri miktarı (mg/gün)	Tanı* alan biyopsi sayısı				
	1	2	3	4	5
0-1000	2	3	21	7	12
1000-3500	0	5	2	5	11
3500 üstü	0	2	4	8	7

3 hastanın böbrek biyopsisi yapıldığında proteinüri değerleri mevcut değildi.
Bu nedenle toplam sayı 89 idi.

- *: 1. Akut antikor aracılı rejeksiyon
2. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon
3. Akut T hücre aracılı rejeksiyon, borderline
4. Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon
5. Diğer

92 hastanın 31'unda hasta kaybı olmadan greft kaybı görüldü. Graft kaybı öncesi yapılan biyopsi sonuçları Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Graft kaybı öncesi yapılan biyopsi sonuçları ve sayıları.

Graft Kaybı Öncesi Yapılan Biyopsi Sonuçları	Biyopsi Sayısı
Kronik Aktif T Hücre Aracılı Rejeksiyon	11
Borderline Değişiklik	7
İlaç Toksisitesi	3
BK Nefropatisi	3
Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon	2
FSGS	1
Akut T Hücre Aracılı Rejeksiyon Tip1A	1
IgA Nefropatisi	1
Akut Antikor Aracılı Rejeksiyon	1
Koagulasyon Nekrozu	1

Hastalar rejeksiyonu olan, rejeksiyonu olmayan ve BK nefropatisi olan gruplara ayrıldığında rejeksiyonu olmayan grupta proteinürinin BK nefropatisi grubuna göre daha fazla olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($P<0.05$).

Tablo 4.12. Biyopsi tanıları ve proteinüri miktarları.

Tanılar	Proteinüri (mg/gün)		
	Ortalama $\pm$ SP	Min.Maks.	Medyan
Rejeksiyon Grubu	2.027 $\pm$ 2473	83-10.218	690
Rejeksiyon Olmayan Grup	2.952 $\pm$ 3097	176-12.600	1746
BK Nefropatisi	448 $\pm$ 546	112-1666	263

Hastaları; Grup 1. Akut rejeksiyonlar,
Grup 2. Kronik rejeksiyonlar,
Grup 3. BK nefropatisi

olarak 3 gruba ayırdığımızda istatistiksel olarak fark çıkan gruplar ve durumlar şöyledir:

Kronik rejeksiyon grubunda proteinüri hem akut rejeksiyon, hem de BK nefropatisi grubuna göre daha fazla olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.013$).

Tüm biyopsilerin Banff skorları Tablo 4.13’de verildi.

Tablo 4.13. Tüm biyopsilerin Banff skorları.

Banff Skoru	
Glomerulit g:0/g:1/g:2/g:3	15/52/18/6 (91)
İnterstitial inflamasyon (i) i0/i1/i2/i3	17/48/25/1 (91)
İntimal arterit İ0/i1/i2	88/2/1 (91)
Tubulit t0/t1/t2/t3	7/68/14/2 (91)
Arterioller hyalinasyon a0/a1/a2/a3	41/19/19/12 (91)
Kronik glomeruler değişiklikler cg0/cg1/cg2/cg3	35/4/22/30 (91)
Mezanjinal Matriks mm0/mm1/mm2/mm3	23/37/22/9 (91)
İnterstitial fibrozis if0/if1/if2/if3	12/32/38/9 (91)
Tübüler atrofi ta0/ta1/ta2/ta3	12/35/35/9 (91)
Vasküler intimal sklerozis vi0/vi1/vi2/vi3	31/46/11/3 (91)
İnternal elastik laminesi olan arter ie0/ie1/ie2/ie3/ie5	7/9/70/4/1 (91)
Peri tübüler kapillerit ptc0/ptc1/ptc2/ptc3	29/36/25/1 (91)
C4d (Var/Yok)	14/71 (85)

Bir hastanın koagülasyon nekrozu olması nedeniyle Banff sınıflaması değerlendirilemedi.

Transplant glomerulopati (cg1-3, glomeruler bazal membranda çift kontur) 56 hastada tespit edildi. Transplant glomerulopati 22 tane kronik aktif T hücreli ve 10 tane kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon dışında borderline değişiklik, ilaç toksisitesi, BK nefropatisi, Ig A, IF/TA tanısı olan bazı hastalarda da mevcuttu.

- Hastaları;
- Grup 1. Akut antikor aracılı rejeksiyon,
 - Grup 2. Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon,
 - Grup 3. Akut T hücre aracılı rejeksiyon borderline,
 - Grup 4. Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon

olarak 4 gruba ayırdığımızda istatistiksel olarak fark çıkan gruplar ve durumlar şöyledir:

Kronik antikor aracılı rejeksiyon grubunda ptc akut antikor aracılı rejeksiyona göre daha fazla olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,0013$).

Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon grubunda tübilit, tübüler atrofi ve interstisiyel inflamasyon akut T hücre aracılı rejeksiyon grubuna göre daha fazla görülmekte olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.013$).

Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon ile kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon olguları karşılaştırıldığında glomerülit, interstisiyel inflamasyon, arterial hyalinizasyon, kronik glomerüler değişiklikler ve interstisiyel fibrozisin kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyonda daha fazla olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.013$).

Kronik aktif T hücreli rejeksiyon grubunda arteriyel hyalinizasyon ve tübülit akut T hücreli rejeksiyon grubuna göre daha fazla olup, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.013$).

Biyopsi yaşı ile istatistiksel olarak farklı olan glomerulit, interstisiyel inflamasyon, arteriyel hyalinizasyon, kronik glomerüler değişiklikler, mezanjial matriks varlığı, interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi arasında doğru orantı tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, böbrek biyopsisi yapılmış böbrek nakli hastalarının endikasyon biyopsilerini inceleyerek histopatolojik bulgularla klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Akdeniz Üniversitesi'nde ilk başarılı böbrek nakli hem canlıdan, hem de kadavradan sırasıyla; 14 Kasım 1978 ve 27 Mayıs 1987 yıllarında Prof.Dr. Tuncer Karpuzoğlu, Prof.Dr. Gülşen Yakupoğlu, Prof.Dr. Gültekin Süleymanlar ve ekibi tarafından yapılmıştır. Üniversitemizde 2012 yılında canlıdan 204, kadavradan 45 başarılı böbrek nakli yapılmıştır.

Çalışmamızda canlı vericiler (81, %88) kadavra vericilere (11, %12) göre daha fazla idi. Kadavradan organ kullanım oranları milyon nüfus başına İspanya'da 33.6, ABD'de 32, İngiltere'de 19, Almanya'da 17, Avrupa'da ortalama 21 iken, ülkemizde 3.4 seviyesindedir (53,54). Bizim grubumuzdaki oran Türkiye'deki diğer organ nakli merkezleri gibi canlı vericinin daha hakim olduğu orandır.

Renal replasman tedavilerinden hemodiyalize giren hastalar (62, %69,6) periton diyalizi yapan (15, %17) hastalardan fazlaydı. 12 hasta (%13,4) hiç renal replasman tedavilerine başlamadan (preemptif olarak) nakil olmuştu. ABD'de, preemptif böbrek nakli, canlıdan böbrek nakillerinin yaklaşık %25'ini, kadavradan böbrek nakillerinin ise %10'unu teşkil etmekte, pediatrik hastalarda bu oranlar sırasıyla %34 ve %14'lere çıkmaktadır (55,56). Ülkemizde de yapılan organ naklini teşvik eden yaklaşımlarla bu oranlara varılması hedeflenmektedir.

Nakil olduğunda hastaların yaş ortalaması 30.4 ± 10.1 yaş, vericilerinin 42.3 ± 13.4 yaş idi. Her iki grup da gençti. Alıcının genç olması, kendinde böbrek hastalığının komplikasyonları oturmadan bu komplikasyonların önüne geçilmesine imkan sağlarken immünolojik açıdan daha aktif olması nedeniyle ise kendini rejeksiyonlara daha hassas kılmıştır. Ayrıca genç grupta ilaçların yan etkilerinin halk arasında yanlış inanışlar doğurması nedeniyle ilaç uyumsuzluğu daha çok görülebilir. Bizim hasta grubumuzda da 2 hastada bu durum görüldü. Vericinin genç olması ise verici böbrekte yaşla olabilecek değişikliklerin görülmemesi, greftin ömrünün daha uzun olması açısından iyi bir faktördür. Akraba vericilerin 12 tanesi kardeş, 26 tanesi anne, 9 tanesi baba, 5 tanesi de ikinci derece akraba idi. Bu nedenle 50 hastanın

mismatch değerleri 3 ve üçün altı geldi. Bu durum nakil edilen böbreklerde HLA grupları açısından aşikâr bir sorun olmadığını gösterebilir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunda SDBY primer etyolojisi belli değildi. Pediatrik grupta tanı alma oranı daha fazlaydı. Pediatrik grupta son dönem böbrek yetmezliğine gitmeden renal biyopsi yapılması ve VUR veya PUV gibi anatomik bozuklukların tanısı daha kolay konulabilir.

Greft disfonksiyonun renal kaynaklı tanısının kesin konması şimdiki teknolojilerle girişimsel olan renal biyopsiyle olmaktadır. Biyopsi komplikasyonu olarak hematüri, perirenal hematoma, A-V fistül, pseudoanevrizma, arteriokaliksiyel fistül ve greft kaybı görülebilmeye (57-59) rağmen, histopatolojik tanının doğru konması için başka bir yöntem bulunmamaktadır. Mao ve arkadaşları çalışmalarında posttransplant 1. ayda uygulanan protokol biyopsisinin uzun dönem greft sürvisi için bir risk faktörü olan patolojileri saptamada ve greft sürvisini tahmin etmede önemli klinik bilgiler sağladığını vurgulamıştır (60). Protokol biyopsileri greftin kendi mikrodünyasındaki olan değişiklikleri laboratuvar olarak kreatinine veya proteinüriye yansımada tespit etmek açısından çok önemli bir araçtır. Ne yazık ki bu uygulama ne hastanemizde ne de ülkemizde genelde daha benimsenmemiştir. Lenfositik infiltrasyonla giden subklinik rejeksiyonun (SKR) tanısı ancak biyopsi ile konulabilir. Moreso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, protokol biyopsisiyle tanı alan subklinik rejeksiyonun daha sonra yapılan biyopsilerde kronik antikor ilişkili rejeksiyon ve IF/TA tanısıyla ilişkili olduğu ve kronik hasarın oluşmadan önlem alınabileceğini belirtmiştir (61). Protokol biyopsisi özellikle antikor desensitizasyonu yapılan, nakil sırasında DSA varlığı bilinen, HLA sınıf I-II yüksek varlığı, ABO kan grubu uyumsuzluğu olan hastalarda daha önem arz etmektedir (62). Protokol biyopsisiyle iskemi reperfüzyon hasarı, gecikmiş greft fonksiyon, akut rejeksiyon, SKR, ilaç nefrotoksitesi tespit edilebilir (63). IF/TA'nın erken dönemde teşhisi ilaç protokollerinin kişiselleştirilmesine de olanak sağlayabilir (KNI yerine mTor inhibitörleri gibi).

Hastaların protokol biyopsilerinin olmaması nedeniyle endikasyon biyopsileri protokol biyopsileriyle karşılaştırılmadı. Hastaların biyopsi yaşlarının farklı olması ve grup sayısının da az olması nedeniyle, biyopsi yaşlarına göre ayrı olarak karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda greft disfonksiyonu incelemelerinde tüm histopatolojik komponentlerin ayrıntılı olarak kodlandığı ve derecelendiği, en son olarak 2009'da toplanıp güncellenen, Banff sınıflaması kullanıldı.

Guo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 1500 renal allogreft biyopsi incelenmiş olup, 213'ünde (%14,2) akut T hücre ilişkili rejeksiyon, 36'sında (%2,4) akut antikor ilişkili rejeksiyon, 251 hastada (%16,7) kronik T hücre ilişkili rejeksiyon, 45'inde (%3) kronik antikor ilişkili rejeksiyon, 106 hastada (%7,1) akut KNI nefrotoksitesisi, 251 hastada (%16,7) kronik KNI nefrotoksitesisi, relaps veya yeni nefropati 6 hastada (%0,4) görülmüştü (64). Bu çalışmada ise 92 renal allogreft biyopsi incelenmiş olup, 7'sinde (%7,6) akut T hücre ilişkili rejeksiyon, 20 hastada (%21,7) borderline değişiklikler, 2'sinde (%2,1) akut antikor ilişkili rejeksiyon, 22 hastada (%23,9) kronik aktif T hücre ilişkili rejeksiyon, 10'unda (%10,8) kronik aktif antikor ilişkili rejeksiyon, 9 hastada (%9,7) IF/TA, 5 hastada (%5,4) KNI nefrotoksitesisi, relaps veya yeni nefropati 9 hastada (%9,7), BK nefropatisi 7 hastada (%7,6) görüldü. El-Zoghby ve arkadaşlarının yaptığı greft kaybının sebeplerinin sunulduğu bir çalışmada kendi vakalarında (153 hastalık, genellikle beyin ölümlü vericilerin olduğu) %12 akut rejeksiyon, %56 glomeruler hastalık (tekrarlayan hastalık, TG, De novo hastalık) %47 IFTA, %16 medikal veya cerrahi, %5 neden bilinmiyor olarak bulundu (Kronik antikor ilişkili rejeksiyon hastalarında 23 TG, 4 IF/TA mevcuttu) (65).

Bu oranlar merkezden merkeze çeşitlilik gösterebilmektedir. Alıcı ve verici gruplarının farklılığının olması, hastalara izlemlerde yaklaşımların değişikliği (protokol biyopsilerinin alınıp alınmaması, proteinüriye konservatif yaklaşımın yapılması gibi), değişik ilaç protokollerinin uygulanması ile hastalara ve vericilere bağlı faktörlerden kaynaklanan grup farkı olabilir. Önemli olan, greftin ömrünü olabildiğince uzatabilmek olması nedeniyle her hastaya yaklaşımda hastanın ve greftin özelliklerini göz önünde bulundurup kararları bu verilere göre verebilmektir.

Çalışmamızda biyopsi endikasyonlarına gelindiğinde en sık sebep greft fonksiyonunun hızlı bir şekilde bozulması (%42,3), ikinci sırada proteinürinin araştırılması (%27,1), ardından greft fonksiyonunun yavaş bir şekilde bozulması (%29,3) ve son olarak da primer nonfonksiyone greft (%1,1) gelmektedir. Sis ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada 329 hastanın olduğu bir seride aniden hızlı bir

şekilde bozulması (%24), proteinürinin araştırılması (%10), greft fonksiyonunun yavaş bir şekilde bozulması (%36), greft fonksiyonunun stabil olarak bozulması (%19), primer nonfonksiyone greft (%2) olarak bulundu (66). Biyopsi endikasyonları kitabı bilgi olarak bilinse de, pratikte yaklaşım merkezden merkeze değişmektedir. Bu nedenle sebeplerin farklılık göstermesi de çok normaldir.

Posttransplant proteinüri sık görülen bir komplikasyondur. Glomerüler veya interstisiyel / tübüler hasardan kaynaklanabilir. Nativ böbreklerde proteinüri varlığı proksimal tübüler hücrelerde salınan sitokinlerin sebep olduğu interstisiyel enflamasyon sonucunda böbreğe zarar verebilir (67). Bu mekanizmanın transplant böbreklerde aynı şekilde olduğu daha henüz tam açıklamaya kavuşmamıştır. 1g/gün'ün altında proteinüri genellikle interstisiyel tübüler hasarda (akut rejeksiyon, kronik rejeksiyon ve TA/IF) görülür. Akut rejeksiyonda nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), kronik rejeksiyonda Retinol bağlayıcı protein (RBP) artar (68). Ağır proteinürilerde genellikle glomerüler hasar işin içine girmiştir. ACEI veya ARB ilaç grupları proteinüriyi azaltırlar.

Çalışmamızda proteinürisi 1000 mg/gün altı grubunda %4,4'ü akut antikor aracılı rejeksiyon, %6,6'sı kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, %46,6'sı akut T hücre aracılı rejeksiyon-borderline, %15,5'i kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon, %26,6'sı diğer olarak bulundu.

Bu çalışmada proteinürisi 1000-3500 mg/gün grubunda %21,7'si kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, %8,6'sı akut T hücre aracılı rejeksiyon- borderline, %21,7'si kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon, %47,8'i diğer olarak bulundu.

Yaptığımız çalışmada proteinürisi 3500 mg/gün üstü grubunda %9,5'i kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, %19'u akut T hücre aracılı rejeksiyon-borderline, %38'i kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon, %33,3'ü diğer olarak bulundu.

Amer ve arkadaşlarının yaptığı proteinürinin histoloji ve sağkalımla ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 1. yılda yapılan renal biyopsi ve proteinüri değerleri şu şekildeydi: Akut rejeksiyonda ortalama: 262 ± 389 mg/g (8-1986), IF/TA'da 229 ± 289 mg/g (2-1931), glomerüler patolojide 2.716 ± 889 mg/g (33-11.870), diğerlerinde ise BK, Arterioller hyalinosis, interstisiyel nefrit, ATN 239 ± 369 mg/g (24-2738)'dir. Glomerüler patolojisi olan gruptaki değerler diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı idi (69).

Sun ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 1 g/gün'ün altında proteinüride transplant glomerulopati en sık (%36), akut rejeksiyon (%25) ikinci, kronik rejeksiyon 3. sırada (%14), IgA (%3) olarak bulunmuştu. Proteinüriye 1-3,5 g/gün olarak bakıldığında transplant glomerulopati yine en sık (%42), ikinci %24,4 ile IgA tanısı, kronik rejeksiyon 3. sırada (%15), akut rejeksiyon (%4,9) bulunmuştu. Proteinüriye 3,5 g/gün ve üstü olarak bakıldığında transplant glomerulopati yine en sık (%48), ikinci %19 ile IgA tanısı, kronik rejeksiyon 4. sırada (%5), IF/TA (%9), akut rejeksiyon hiç görülmemiştir. Histolojik tanıdan bağımsız olarak proteinürisi olanlarda görülen en sık histolojik değişiklik %95,9 ile interstisiyel enflamasyon, %70,4'ünde glomerulitis, %46,9'unda tubulitis ve %14,3'ünde intimal arterit olarak bulunmuş (68).

Çalışmamızda 1000 mg/günün altında proteinürisi olan hastaların çoğunluğu borderline değişiklik veya aktif T hücre aracılı rejeksiyon tanısı alan hastalardı. İnterstisiyel enflamasyon ve tübülitle tanı alan bu hastalarda bu düzeyde proteinüri de literatürle uyumludur. Diğer grubunda da büyük çoğunluğu BK nefropatisi oluşturmaktaydı.

Çalışmamızda 1000-3500 mgr/gün proteinürisi olan hastaların çoğunluğu diğer grubunda toplanmıştı. İlaç toksisitesi (3), IF/TA (3), FSGS (1), IgA nefropatisi (2), MPGN (1), BK nefropatisi (1) mevcuttu. Bu sonuçlar da beklenenle uyumlu geldi.

Çalışmamızda 3,5 gram/gün proteinürisi olan hastaların çoğunluğu glomeruler bazal membranda değişiklik gösteren kronik aktif rejeksiyonlar (transplant glomerulopatinin de dahil olduğu), FSGS (2), MPGN (1), IgA (2) idi. Bu hastalarda proteinürinin nefrotik düzeyde çıkması beklenen bir bulguydu.

Histopatolojik olarak renal biyopsiler incelenirken kronik değişiklikler: Glomeruler skleroz, arteriolar hyalinizasyon, arterialoskleroz, intimal fibrosis, tübüler atrofi, interstisiyel inflamasyon olarak değerlendirilir (70). Böbrek naklinden sonra erken zamanda alınan protokol biyopsilerinde greft sağ kalımıyla ilişkili en önemli parametre ise IF/TA'dir (71).

Bu çalışmada, Banff sınıflamasında skorların gruplar arası farkına bakıldığında Kronik antikor aracılı rejeksiyon grubunda ptc akut antikor aracılı rejeksiyona göre daha fazla olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,013$).

Jin ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada erken renal allograft disfonksiyonunda peritübüller kapilleritin akut rejeksiyon göstergesi olabileceği vurgulanmaktadır (72). Aita ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada da erken renal allograft biyopsilerde peritübüller kapilleritin kronik rejeksiyon gelişimiyle ilişkili olabileceği belirtmiştir (73).

Çalışmamızda, kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon grubunda tübilit ve tübüler atrofi akut T hücre aracılı rejeksiyon grubundan daha fazla görülmekte olup, anlamlıdır ($p<0.01$). Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyonda kronisite bulgusu olan tübüler atrofinin daha fazla görülmesi beklenen bir bulgudur. Tübülitin fazla görülmesi aktivite yönünden daha şiddetli bir tablo olduğuna işaret etmektedir.

Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon ile kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon olguları karşılaştırıldığında glomerülit, interstisyel inflamasyon, arterial hyalinizasyon, kronik glomerüler değişiklikler ve interstisyel fibrozisin kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyonda daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.01$). Bu bulgular kronik aktif T hücreli rejeksiyona kronik değişikliklerin kronik aktif antikor aracılı rejeksiyona göre daha fazla eşlik ettiği gibi görünse de, bu iki grubun greft yaşlarının dağılımı göz önünde bulundurulduğunda, kronik aktif T hücreli rejeksiyon grubunda biyopsi yaşları daha büyük olduğu için bu değişikliklerin öncelikle greft yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Kronik aktif T hücreli rejeksiyon grubunda arteriyel hyalinizasyon ve tübülit akut T hücreli rejeksiyon grubuna göre daha fazladır ($p<0.013$). Kronik aktif T hücreli rejeksiyonda kronik bulgulardan olan arteriyel hyalinizasyonun fazla olması beklenen bir bulgu olmakla birlikte, tübülitin fazla olması akut T hücreli rejeksiyona göre kronik aktif T hücreli rejeksiyonun daha şiddetli bir rejeksiyon tablosu olduğuna işaret ediyor olabilir.

Greft yaşı ile glomerülit, interstisyel inflamasyon, arteriel hyalinizasyon, kronik glomerüler değişiklikler, mezengiyel matriks artışı, interstisyel fibrozis ve tübüler atrofinin şiddetinin doğru orantılı olduğu görülmüştür. Kronisite bulgularının greft yaşı ile birlikte şiddetinin artması beklenen bir bulgudur.

Gelens ve ark.'larının yaptığı IF/TA gelişimini gösteren bir çalışmada implantasyon ve 12. ay renal biyopsi sonuçları olan hastalar, aldıkları immünsupresif ilaç protokollerine göre karşılaştırıldı. İmplantasyon öncesi IF/TA'sı olmayan hasta

grubunda Takrolimusun yanında MMF kullanılması IF/TA skorunu arttırırken, implantasyon öncesi IF/TA'sı olan hastaların Takrolimusun yanında Sirolimus kullanması IF/TA skorunu arttırmıştır. Bu çalışmada bize preimplantasyon öncesi biyopsi yapılmasının greft sağkalımının arttırılması için immünsupresif ilaç seçiminde yol gösterici olabileceği vurgulanmaktadır (74).

Kronik rejeksiyon grubunda proteinüri hem akut rejeksiyon, hem de BK nefropatisi grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi. Kronik rejeksiyon grubunda kronik glomerüler ve tubuler değişiklikler görüldüğü için proteinürinin bu grupta diğer gruplara göre fazla olması beklenen bir bulgudur.

Yaptığımız çalışma, merkezimizde yapılan allogreft renal biyopsi sonuçlarımızı değerlendirmek için yapılan retrospektif bir çalışmadır. Retrospektif olması nedeniyle hastaların her verisine ulaşamamıştır. Bazı değerlendirmelerde kayıp veri olmakla beraber, bundan sonraki çalışmalarımız için temel oluşturması amaçlanmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada allograft biyopsi yapılan hastalarda kreatinin yüksekliğinin açıklanması, proteinüri varlığı, rejeksiyonun düşünüldüğü durumlarda yapılan endikasyon biyopsilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi; nakil sonrası tekrarlayan glomerulonefritler, hüморal veya hücreseл rejeksiyonlar, ilaç toksisitesi, BK virus enfeksiyonu, akut tubuler nekroz tanılarının bizim hastalarımızdaki dağılımının görüлmesini araştırmak amaçlanmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde 20'sinde border-line değişiklikler (şüpheli akut T Hücre aracılı rejeksiyon), 2'sinde akut antikor aracılı rejeksiyon, 10'unda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, 7'sinde akut T hücreli aracılı rejeksiyon, 22'sinde Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon, 9'unda de novo glomerulonefrit veya primer hastalığın nüksü, 1'inde koagulasyon nekrozu, 9'unda değişik derecelerde tubuler atrofi ile interstisyel fibrosis, 5'inde kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi, 7'sinde BK nefropatisi gibi tanılar olduğu,
2. Renal biyopsi endikasyonları ve biyopsi sayılarına gelindiğinde greft fonksiyonunun hızlı bozulması 39 (%42.3), greft fonksiyonunun yavaş bozulması 27 (%39.3), proteinürinin araştırılması 25 (%27.1), primer nonfonksiyon 1 (%1.1) olduğu,
3. 92 hastanın 30'unda hasta kaybı olmadan greft kaybı görüldü. Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 10, Borderline değişiklik 7, ilaç toksisitesi 3, BK nefropatisi 3, kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 2, FSGS 1, akut T hücre aracılı rejeksiyon Tip1A 1, IgA nefropatisi 1, akut antikor aracılı rejeksiyon 1 olduğu,
4. Proteinürisi 1000 mg/gün altı grubunda akut antikor aracılı rejeksiyon 2, kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 3, akut T hücre aracılı rejeksiyon-borderline 21, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 7, diğер grubunda 12 biyopsi olduğu,

5. Proteinürisi 1000-3500 mg/gün grubunda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 5, akut T hücre aracılı rejeksiyon- borderline 2, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 5, diğer 11 biyopsi olduğu,
6. Proteinürisi 3500 mg/gün üstü grubunda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 2, akut T hücre aracılı rejeksiyon-borderline 4, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 8, diğer 7 biyopsi olduğu,
7. Hastaları rejeksiyonu olan, rejeksiyonu olmayan ve BK nefropatisi olan gruplara ayırırsak görülen proteinüri farkının da anlamlı olduğu, rejeksiyonu olmayan grubun proteinürisinin BK nefropatisi olan gruptan fazla olduğu,
8. Biyopsi yaşı ile glomerulit, interstisiyel inflamasyon, arteriel hyalinizasyon, kronik glomeruler değişiklikler, mezanjinal matriks varlığı, interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi arasında ilişki olduğu,
9. Kronik rejeksiyon grubunda proteinüri hem akut rejeksiyon hem de BK nefropatisi grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi.

7. ÖZET

BÖBREK NAKLİ ALICILARINDA 2009- 2013 YILLARI ARASINDA AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ ORGAN NAKLİ MERKEZİ'NDE ALLOGREFT BİYOPSİ YAPILAN HASTALARDA KLİNİK TAKİP VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİ

Günümüzde son dönem böbrek yetersizliğinin (SDBY) en seçkin tedavi yönteminin böbrek nakli olduğu kabul edilmektedir. Hemodiyaliz veya periton diyalizine göre böbrek nakli böbreğin vücuttaki diğer fonksiyonlarının da (endokrin, hematolojik ve kalsiyum - kemik metabolizmasındaki) yerine konmasını sağlayan bir yöntemdir. Histopatolojik tanı için renal biyopsi kesin tanı aracıdır. Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada böbrek nakli alıcılarında allograft biyopsi yapılan hastalarda kreatinin yüksekliğinin açıklanması, proteinüri varlığı, rejeksiyonun düşünüldüğü durumlarda yapılan endikasyon biyopsilerinin sonuçlarının değerlendirilmesi; nakil sonrası tekrarlayan glomerulonefritler, humoral veya hücrel rejeksiyonlar, ilaç toksisitesi, BK virus enfeksiyonu, akut tübüler nekroz tanılarının bizim hastalarımızdaki dağılımını araştırmayı planladık.

Biyopsisi yapılan 92 hasta değerlendirildi. Hastaların 24'ü kadın, 68'i erkekti. Nakil hastalarının nakil sırasındaki yaş ortalaması 30,4 olarak hesaplandı. Donör kaynağına göre incelendiğinde 81 canlı, 11 kadavradan böbrek nakli yapıldı. Biyopsiler nakilden en az 4 gün en çok 155 ay sonra yapıldı.

Biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde 20'sinde borderline değişiklikler (şüpheli akut T hücre aracılı rejeksiyon), 2'sinde akut antikor aracılı rejeksiyon, 10'unda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon, 7'sinde akut T hücreli aracılı rejeksiyon, 8'inde de novo glomerulonefrit veya primer hastalığın nüksü, 1'inde koagülasyon nekrozu, 9'unda değişik derecelerde tübüler atrofi ile interstisyel fibrozis, 6'sında kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi, 7'sinde BK nefropatisi tanıları saptandı. Ortalama kreatinin değeri $2,58 \pm 1,1$ mg/dl hesaplandı. Biyopsi yapıldığındaki proteinüri değerleri 83-12.600 mg/gün arasında değişmekte olup, ortalama proteinüri değeri 2142 ± 2619 mg/g hesaplandı.

Renal biyopsi endikasyonlarından greft fonksiyonunun hızlı bozulması 39, greft fonksiyonunun yavaş bozulması 27, proteinürinin araştırılması 25, primer nonfonksiyon 1 hastada mevcuttu.

Proteinürisi 1000 mg/gün altı grubunda akut antikor aracılı rejeksiyon 2, kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 3, akut T hücre aracılı rejeksiyon- borderline 21, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 7, diğer grubunda 12 biyopsi vardı. Proteinürisi 1000-3500 mg/gün grubunda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 5, akut T hücre aracılı rejeksiyon- borderline 2, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 5, diğer 11 biyopsi vardı. Proteinürisi 3500 mg/gün üstü grubunda kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon 2, akut T hücre aracılı rejeksiyon-borderline 4, kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon 8, diğer 7 biyopsi vardı. 92 hastanın 31'inde hasta kaybı olmadan greft kaybı görüldü.

Hastaları rejeksiyonu olan, rejeksiyonu olmayan ve BK nefropatisi olan grupları arasında proteinüri farkının anlamlı olduğu, rejeksiyonu olmayan grubun proteinüri değerinin BK nefropatisi olan gruptan fazla olduğu görüldü.

Biyopsi yaşı ile glomerulit, interstisiyel inflamasyon, arteriel hyalinizasyon, kronik glomeruler değişiklikler, mezanjinal matriks varlığı, interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi arasında ilişki olduğu tespit edildi.

Kronik rejeksiyon grubunda proteinüri hem akut rejeksiyon hem de BK nefropatisi grubuna göre daha fazla olduğu tespit edildi.

Tüm biyopsilerin Banff skorları yapıldı. Transplant glomerulopati 56 hastada tespit edildi. Transplant glomerulopati 22 tane kronik aktif T hücreli ve 10 tane kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon dışında borderline değişiklik, ilaç toksisitesi, BK nefropatisi, Ig A, IF/TA tanısı olan bazı hastalarda da mevcuttu.

Bu çalışma merkezimizde yapılan allogreft renal biyopsi sonuçlarımızı değerlendirmek için yapılan retrospektif bir çalışmaydı. Retrospektif olması nedeniyle hastaların her verisine ulaşamamıştır. Bazı değerlendirmelerde kayıp veri olmakla beraber bundan sonraki çalışmalarımız için temel oluşturması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Allogreft biyopsi, Banff sınıflaması, Böbrek nakli, Proteinüri.

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS AND CLINICAL FOLLOW-UP OF KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS UNDERWENT ALLOGRAFT BIOPSY IN 2009 – 2013 IN MEDITERRANEAN UNIVERSITY HOSPITAL ORGAN TRANSPLANT CENTER

Nowadays, kidney transplantation is considered to be the most outstanding treatment method for end-stage renal failure (ESRF). By comparison with hemodialysis or peritoneal dialysis kidney transplantation is a method replacing kidney's other functions (in endocrine, hematologic, and calcium and bone metabolism) in body. Renal biopsy is accurate diagnostic tool for histopathological diagnosis. In this retrospective study, we aimed to clarify the reason of the high creatinine levels and proteinuria in kidney transplant recipients undergoing allograft biopsy and to evaluate the results of the biopsies when considered rejection and to investigate the distribution of diagnoses (humoral or cellular rejections, post-transplant recurrent glomerulonephritis, drug toxicity, BK virus infection, acute tubular necrosis) in our patients.

92 patients were biopsied. 24 of them were female and 68 were male. Mean age at transplant was 30.4 year. According to the source of donor 81 were living, 11 were cadaveric kidney transplantation. Biopsies were performed at least 4 days at most 155 months after transplantation.

Histopathological examination of biopsies showed 20 borderline changes (suspected acute T-cell mediated rejection), 2 acute antibody-mediated rejection, 10 chronic active antibody-mediated rejection, 7 acute T-cell-mediated rejection, 8 recurrence of the primary disease or de novo glomerulonephritis, 1 coagulation necrosis, 9 tubular atrophy and interstitial fibrosis with varying degrees, 6 calcineurin inhibitor drug toxicity and 7 BK nephropathy.

Average creatinine was 2.58 ± 1.1 mg/dl. Proteinuria values during biopsy were 83-12600 mg/day and average proteinuria value were between 2142 ± 2619 mg/day.

Among the renal biopsy indications 39 patients had rapid deterioration of graft function, 27 patients had slow deterioration of graft function, 25 patients had proteinuria and just one had primary non-function.

Proteinuria less than 1000 mg/day there were 2 biopsies with acute antibody-mediated rejection, 3 chronic active antibody-mediated rejection, 21 acute T cell mediated rejection-borderline, 7 chronic active T cell-mediated rejection and in the other group there were 12 biopsies.

Proteinuria between 1000-3500 mg/day there were 5 chronic active antibody-mediated rejection, 2 acute T cell mediated rejection-borderline, 5 chronic active T cell-mediated rejection and in the other group there were 11 biopsies.

Proteinuria over 3500 mg/day there were 2 chronic active antibody-mediated rejection, 4 acute T cell mediated rejection-borderline, 8 chronic active T cell mediated rejection and in the other group there were 7 biopsies. Without loss of patients 31 graft loss was seen in 92 patients.

Patients when grouped as rejection, non rejection and BK nephropathy for proteinuria, there was statistically significant difference between groups, non-rejection group's proteinuria were found to be higher than the BK nephropathy group's.

Glomerulitis, interstitial inflammation, arterial hyalinization, chronic glomerular changes, the presence of mesangial matrix, interstitial fibrosis and tubular atrophy was found to be correlated with the age of the biopsy.

In chronic rejection group, proteinuria was higher than both acute rejection and BK nephropathy group.

Banff scores of all biopsies were performed. Transplant glomerulopathy was found in 56 patients. TG were in 22 chronic active T cell and in 10 chronic active antibody-mediated rejection and were also in some patients in borderline changes, drug toxicity, BK nephropathy, IgA and IF/TA diagnosed as primer diagnosis. This is a retrospective trial to assess the results of renal allograft biopsies in our center. Due to the retrospective trial, we could not reach all of the patients' data. Although there were some of the lost data in some assessment, this study was intended to serve as a basis for future work.

Key words: Allograft biopsy, Banff classification of renal transplant, proteinuria.

9. KAYNAKLAR

1. Gray DW, Richardson A, Hughes D. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation* 1992; 53(6): 1226-32.
2. Alan Wilkinson. "The first quarter" the first three months after transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 198.
3. Çamsarı T, Sağlam F. Kronik Böbrek Yetmezliği. Ed: Ç. Erol, Süleymanlar G. İç Hastalıkları Nefroloji. Birinci Baskı, Ankara, MN Medikal&Nobel Yayınevi 2011; 85-97.
4. Hage FG, Vernkataraman R, Zughlor GJ, Perry GJ, DeMattos AM, Iskandrian AB. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *JACC* 2009; 53(23): 2129-41.
5. <http://www.kidney-international.org> KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney International Supplements vol 3, Issue 1, January (1) 2013.
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-30.
7. Bunnapradist and Danovitch GM. Evaluation of adult kidney transplant candidates. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 157.
8. <http://www.istanbul.edu.tr/transplantasyonimmunolojisi>
9. Lakkis FG, Sayegh MH. Memory T cells: a hurdle to immunologic tolerance. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2402.
10. Vella J, Brennan DC, Stiehm ER, Sheridan AM. *Transplantation Immunobiology* 2013. Up to date.
11. Breimer ME, Rydberg L, Jackson AM. Multicenter evaluation of a novel endothelial cell crossmatch test in kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 549.
12. <http://www.alerjiklinigi.com>
13. Simpson E, Roopenian D. Minor histocompatibility antigens. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 655.
14. Matzinger P, Bevan MJ. Hypothesis: why do so many lymphocytes respond to major histocompatibility antigens? *Cell Immunol* 1977; 29: 1.

15. Kreisel D, Krupnick AS, Gelman AE. Non-hematopoietic allograft cells directly activate CD8+ T cells and trigger acute rejection: an alternative mechanism of allorecognition. *Nat Med* 2002; 8: 233.
16. Vella, J, Knoflach, A, Waaga, A, Sayegh, M. T cell mediated immune responses in chronic allograft rejection: Role of indirect allorecognition and costimulatory pathways. *Graft* 1998; 1: 11.
17. Vella JP, Magee C, Vos L. Cellular and humoral mechanisms of vascularized allograft rejection induced by indirect recognition of donor MHC allopeptides. *Transplantation* 1999; 67: 1523.
18. Sayegh MH, Perico N, Imberti O. Thymic recognition of class II major histocompatibility complex allopeptides induces donor-specific unresponsiveness to renal allografts. *Transplantation* 1993; 56: 461.
19. Bierer BE, Holländer G, Fruman D, Burakoff SJ. Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation biology. *Curr Opin Immunol* 1993; 5: 763.
20. Ransohoff RM. Cellular responses to interferons and other cytokines: the JAK-STAT paradigm. *N Engl J Med* 1998; 338: 616.
21. Darnell JE Jr, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415.
22. Reinholt FP, Bohman SO, Wilczek H. Fine-needle aspiration cytology and conventional histology in 200 renal allografts. *Transplantation* 1990; 49: 910.
23. Tisher CC. Clinical indications for kidney biopsy. In renal pathology: with clinical and functional correlations. Section edition. Edited by Tisher CC, Brenner BM. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994; 75.
24. Türkmen A. Allograft biyopsisi yapılmış 108 renal transplantasyon hastasının klinikopatolojik açıdan değerlendirilmesi. Yan dal uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul 1997.
25. Kadambi PV, Brennan DC, Murphy B, Shariden A. Differential diagnosis of renal allograft dysfunction. June 2013. Up to date.
26. Krensky AM, Clayberger C. Transplantation immunology. *Clin Immunol* 1994; 41: 819.
27. Chon WJ, Brennan DC, Murphy B. Acute renal allograft rejection: Diagnosis. *Theodore W Post* 2010. Up to date.
28. Ganji MR, Broumand B. Acute cellular rejection. *Iran J Kidney Dis* 2007; 1(2): 54-6.
29. Racusen LC, Colvin RB, Solez K. Antibody mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708.

30. Racusen LC, Solez K, Colvin RB. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713.
31. Solez K, Colvin RB, Racusen LC. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753.
32. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 311.
33. Azuma H, Tilney NL. Chronic graft rejection. *Curr Opin Immunol* 1994; 4 (Suppl): 23.
34. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney International* 1996; 49: 518.
35. Cosio FG, Grande JP, Larson TS. Kidney allograft fibrosis and atrophy early after living donor transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1.
36. Colvin RB. Antibody-mediated renal allograft rejection: Diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1046–56.
37. Wavamunno MD, O’Connell PJ, Vitalone M. Transplant glomerulopathy: ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. *Am J Transplant* 2007; 7: 2757-68.
38. Maryniak RK, First MR, Weiss MA. Transplant glomerulopathy: evolution of morphologically distinct changes. *Kidney Int* 1985; 27: 799.
39. Bennett WM, Brennan DC, Sheridan AM. Cyclosporine and tacrolimus nephrotoxicity. July 2013. Up to date.
40. Wilkinson A, Kasiske BL. Long- term post- transplant management and complications. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 217.
41. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1988; 20(supple 3): 759-71.
42. Ivanyi B. A primer on recurrent and de novo glomerulonephritis in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(8): 446-57.
43. Tisher CC. Recurrence of original disease in the transplant kidney. In Jacopson HR, Stiker GE, Klahr S (eds): *The Principles and Practice of Nephrology* Second ed. Mosby-Year Book Inc., Missouri 1995; 844.
44. Gaston RS. Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(4 Suppl 2): 3-21.
45. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 77.

46. Halimi JM. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(9): 2281-8.
47. First MR. Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38(6): 607-12.
48. Pearl LA, Ragavendra N, Schiepers C. Diagnostic imaging in kidney transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 291.
49. Mandelbrot DA, Sayegh M. Transplantation immunobiology. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In *Handbook of Kidney Transplantation*. Lippincott Williams & Wilkins 2010; 19.
50. Suthanthiran M, Schwartz JE, Ding R, Abecassis M, Dadhania D, Samstein B, et al, Clinical Trials in Organ Transplantation 04 (CTOT-04) Study Investigators. Urinary-cell mRNA profile and acute cellular rejection in kidney allografts. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 20-31.
51. Croker BP, Ramos EL. Pathology of the renal allograft. In *Renal Pathology: with clinical and functional correlations*. Second edition. Edited by Tisher CC, Brenner BM. JB Lippincott Company, Philadelphia 1994; 1591.
52. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. *Am J Transplant* 2010; 10(3): 464-71.
53. www.tsn.org. Registry 2010.
54. www.unos.org. Transplantation outcomes.
55. Mange K, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long term dialysis on the subsequent survival of renal transplants on living donors. *N Eng J Med* 2001; 8: 726-31.
56. Vats A, Donaldson L, Fine R. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in north american children: a NAPRTCS study. *Transplantation* 2000; 69: 1414-9.
57. Glasscock RJ, Massry SG. Renal biopsy. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds), *Textbook of Nephrology* (3 rd ed). Williams&Wilkins, Baltimore 1995; 1739-43.
58. Huraib S, Goldberg H, Katz A. Percutaneous needle biopsy of the transplanted kidney: technique and complications. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 13-7.
59. Mansy H, Khalil A, Bafaqeeh M. Transplant nephrectomy for a large A-V fistula following renal biopsy. *Nephron* 1995; 71: 481.

60. Mao Y, Chen J, Shou Z. Clinical significance of protocol biopsy at one month posttransplantation in deceased-donor renal transplantation. *Transplant Immunology* 2007; 17: 211-4.
61. Moreso F, Carrera M, Goma M. Early subclinical rejection as a risk factor for late chronic humoral rejection. *Transplantation* 2012; 93: 41–6.
62. Chapman JR. Do protocol transplant biopsies improve kidney transplant outcomes? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21(6): 580-6.
63. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326–33.
64. Guo H, Lin ZB, Zhang WJ, Ming CS, Chen ZS, Zeng FJ, et al. Histopathologic analysis of 1500 renal allograft biopsies. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91(8): 520-3.
65. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, Cosio FG. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9(3): 527-35.
66. Sis B, Jhangri GS, Riopel J, Chang J, de Freitas DG, Hidalgo L, et al. A new diagnostic algorithm for antibody-mediated microcirculation inflammation in kidney transplants. *Am J Transplant* 2012; 12(5): 1168-79.
67. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 277-81.
68. Sun Q, Jiang S, Li X, Huang X, Xie K, Cheng D, et al. The prevalence of immunologic injury in renal allograft recipients with de novo proteinuria. *PLoS One* 2012; 7(5).
69. Amer H, Fidler ME, Myslak M, Morales P, Kremers WK, Larson TS, et al. Proteinuria after kidney transplantation, relationship to allograft histology and survival. *Am J Transplant* 2007; 7(12): 2748-56.
70. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Eng J Med* 2003; 349: 2326-33.
71. Nankivell BJ, Fenton–Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, et al: Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 2001; 71: 515-23.
72. Jin J, Xu Y, Wang H, Huang H, He Q, Wu P, et al. Peritubular Capillaritis in Early Renal Allograft Dysfunction Is an Indicator of Acute Rejection. *Transplantation Proceedings* 2013; 45: 163–71.
73. Neto MM, Costa RS, Volpini RA. Interstitial alterations in renal cortex in acute tubular necrosis (ATN) post-renal transplantation and in patients with ATN not related to renal transplant. *Clinical Transplant* 2004; 18: 156-65.
74. Gelens MA, Steegh FM, van Hooff JP, van Suylen RJ, Nieman FH, van Heurn LW, et al. Immunosuppressive regimen and interstitial fibrosis and tubules atrophy at 12 months postrenal transplant. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(6): 1010-7.