

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

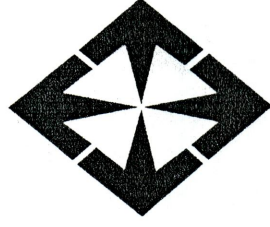
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA ALLOGRAFT BİYOPSİ
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME VE KOMPLİKASYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Belma Çevik

ANKARA-2008



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA ALLOGRAFT BİYOPSİ
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME VE KOMPLİKASYONLAR**

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Belma Çevik

Tez danışmanı: Prof. Dr. Fatih Boyvat

ANKARA-2008

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım üniversitemizin rektörü

Sn. Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Sn. Prof. Dr. Emin Alp NİRON'a.

Tez danışmanım

Sn. Prof. Dr. Fatih BOYVAT'a,

Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlileri

Sn. Prof. Dr. Mehmet COŞKUN'a,

Sn. Doç. Dr. İclal IŞIKLAR'a,

Sn. Doç. Dr. Cüneyt AYTEKİN'e,

Sn. Doç. Dr. N. Çağla TARHAN'a,

Sn. Doç. Dr. Nihal USLU'ya,

Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali HARMAN'a,

Sn. Yrd. Doç. Dr. Esra Meltem KAYAHAN ULU'ya

Sn. Dr. Ahmet BAYRAK'a,

Sn. Dr. Bilal KAYA'ya

Başkent Üniversitesi İç Hastalıkları Nefroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi

Sn. Doç. Dr. Turan ÇOLAK'a

Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi

Sn. Yrd. Doç. Dr. Şinasi SEVMİŞ'e,

Başkent Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi

Sn. Öğr. Gör. Dr. A. Nihan HABERAL'a,

Başkent Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar Bilimleri Bölümü
öğretim üyesi

Sn. Yrd. Doç. Dr. İlknur ÖZMEN'e,

Birlikte çalıştığım tüm **uzman doktor ve araştırma görevlilerine**, tüm radyoloji bölümü
çalışanlarına,

Sınırsız desteklerini ve sonsuz hoşgörülerini esirgemeyen **sevgili eşim Mustafa ve oğlum
Fethi Taha ÇEVİK'e ve aileme** teşekkür ederim.

ÖZET

Son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yöntemi, renal transplantasyondur. Renal allograft disfonksiyonunun araştırılmasında en önemli inceleme yöntemi allograft biyopsidir. Doppler ultrasonografi inceleme ise renal transplant komplikasyonlarının ve rejeksiyonların tanı ve izleminde yararlı bir yöntemdir.

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada Ocak 2000- Aralık 2007 tarihleri arasında renal transplantasyon biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik biyopsi sonuçları, akut rejeksiyon, kronik allograft nefropatisi ve kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan hastalarda rezistif indeks (RI) değerleri, grade I, II ve III kronik allograft nefropatide kreatinin değeri ile RI değerleri arasında korelasyon olup olmadığı, kalsinörin inhibitör ilaç düzeyi ile toksisite gelişmesi arasındaki ilişki ve biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan 386 hastaya toplam 843 biyopsi yapıldı. Hastaların 110'u kadın, 286'sı erkekti. Ortalama yaş 37,8 (6-71 yaş arası) olarak bulundu. Biyopsiler transplantasyondan en az 3 gün en çok 9344 gün (25,7 yıl) sonra yapıldı. Bir hastada biyopsi sayısı 1-9 arasında değişmekteydi. Biyopsi sayılarına göre biyopsiler arasındaki süre 2 gün ile 2266 gün (75,5 ay) olarak hesaplandı. Alınan biyopsilerin 812'si yeterli, 27'si sınırda yeterli ve 6'sı yetersiz bulundu. Biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde 1997 Banff sınıflaması kullanıldı. En sık tespit edilen tanılar akut rejeksiyon, kronik allograft nefropatisi ve tübül epitel zedelenmesi idi. Biyopsi sonrası komplikasyon olarak 4 biyopside makroskobik hematüri, 6 biyopside perirenal hematom ve 1 biyopside arteriovenöz fistül gelişti. Arteriovenöz fistül koil ile embolize edildi.

Sonuç olarak, renal transplantasyonlu hastalarda allograft biyopsisinin, allograft disfonksiyonlarını değerlendirmede, komplikasyon riski çok az olan, en güvenilir yöntem olduğu, kronik allograft nefropatisi, akut rejeksiyon ve kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan biyopsilerde dupleks Doppler ile ölçülen RI değerinin tanı için spesifik olmadığı, kalsinörin inhibitör toksisitesi saptananlarda ilaç düzeyi ile akut yada kronik toksisite gelişmesi arasında ilişki olmadığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: renal transplantasyon-allograft biyopsi- Doppler ultrasonografi

HISTOPATHOLOGIC EVALUATION AND COMPLICATIONS OF ALLOGRAFT BIOPSIES IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

SUMMARY

Renal transplantation has become the treatment of choice for most patients with end-stage renal disease. Renal allograft biopsy is the most important technique in diagnosis of renal transplant dysfunction. Doppler sonography is a useful technique to diagnose renal transplant complications and also for follow-up of rejection.

Histopathologic results and complications of biopsy, resistive index (RI) of patients diagnosed as acute rejection, chronic allograft nephropathy and calcineurin inhibitor drug toxicity in biopsy, correlation between serum creatinine level with renal RI of biopsy-proven grade I, II and III chronic allograft nephropathy patients, relation of acute or chronic calcineurin inhibitor drug toxicity with serum drug level in renal transplant patients were evaluated in this retrospective study from January 2000 till December 2007.

386 patients were included in the study and a total of 843 biopsies were performed on patients. 286 of the patients were male and 110 of them were female. The mean age was 37,8 years and varying between 6 to 71 years. 1-9 biopsies were performed on each transplant kidneys. Biopsies were performed on the 3-9344th (25.7 years) day of the transplantation. The amount of tissue was adequate in 812 biopsies, inadequate in 6 biopsies and of limited adequacy in 27 biopsies for histopathologic evaluation. Histopathologic evaluation of biopsies were standardized according to the Banff 97 working classification. Acute rejection, tubule epithel injury and chronic allograft nephropathy were frequently diagnosed. Complications of the biopsies were macroscopic hematuria in 4 biopsies, perirenal hematoma in 6 biopsies, arteriovenous fistula in 1 biopsy. Arteriovenous fistula was treated with coil embolization.

In conclusion, biopsy of renal transplant patients is a safe and incidence of complications are significantly low to evaluate the renal allograft dysfunction. RI measured in duplex Doppler ultrasonography is nonspecific in diagnosis of patients, diagnosed as acute rejection, chronic allograft nephropathy and calcineurin inhibitor drug toxicity following biopsy. There is no correlation between developing acute or chronic calcineurin inhibitor

drug toxicity with serum drug level. There is correlation between serum creatinin levels and renal RI of biopsy-proven grade I, II and III chronic allograft nephropathy.

Key Words: renal transplantation-allograft biopsy- Doppler ultrasonography



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbrek Anatomisi.....	3
2.2. Böbrek Fizyolojisi.....	4
2.3. Son Dönem Böbrek Yetersizliği.....	4
2.4. Renal Transplantasyon.....	5
2.4.1. Tarihçe.....	5
2.4.2. Renal Transplant Öncesi Hazırlık.....	6
2.4.3. Renal Transplantasyon Teknikleri.....	7
2.4.3.1.Arteriyel Anastomoz.....	7
2.4.3.2.Venöz Anastomoz.....	7
2.4.3.3.Üreteral Anastomoz.....	8
2.4.4. Renal Transplant Komplikasyonları.....	9
2.4.5. Renal Allograft Disfonksiyonları.....	10
2.4.6. Renal Allograft Biyopsi Endikasyonları.....	11
2.4.7. Renal Allograft Biyopsi Kontrendikasyonları.....	12
2.4.8. Renal Allograft Biyopsi.....	12
2.4.8.1.Renal Biyopsi Tarihçesi.....	12
2.4.8.2.Renal Allograft Biyopsi Tekniği.....	13
2.4.8.3.Renal Allograft Biyopsi Komplikasyonları.....	13
2.4.8.4.Renal Allograft Biyopside Histopatolojik Sonuçlar.....	14
2.4.8.5.Biyopsinin Patolojik Açıdan Değerlendirilmesi.....	19
2.5. Renal Transplantasyonda Doppler US.....	21
2.5.1. Doppler US Fiziği.....	21

2.5.2. Doppler US Uygulamaları.....	21
2.5.2.1.Continuous Wave Doppler.....	21
2.5.2.2.Puls Wave Doppler.....	22
2.5.2.3.Renkli Doppler.....	22
2.5.2.4.Spektral Doppler (Dupleks Doppler).....	23
2.5.2.5.Power Doppler.....	23
2.5.3. Dopplerde Akımların Değerlendirilmesi.....	23
2.5.4. Doppler US'nun Endikasyonları ve Kullanım Alanları.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ.....	49
7. KAYNAKLAR.....	50

KISALTMALAR DİZİNİ

ATN	: Akut tübüler nekroz
A-V	: Arteriovenöz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirus
CW	: Continuous wave
CycA	: Siklosporin A
DM	: Diabetes mellitus
EİA	: Eksternal iliak arter
FSGS	: Fokal segmental glomerüloskleroz
G	: Gauge
Hb	: Hemoglobin
Hct	: Hematokrit
HE	: Hematoksilen&eosin
KAN	: Kronik allograft nefropatisi
MT	: Masson trikrom
MS	: Methanamin silver
PAS	: Periodic acid-Schiff
PRF	: Puls tekrarlanma frekansı
PTZ	: Protrombin zamanı
PW	: Puls wave
PI	: Pulsatilité indeksi
RI	: Rezistif indeks
TDP	: Taze donmuş plazma
SDBY	: Son dönem böbrek yetersizliği
US	: Ultrasonografi

RESİM DİZİNİ

Sayfa no

Resim 1: Böbreğin şematik görünümü.....	3
Resim 2: Renal transplant yapılacak alıcıda insizyon bölgesi.....	7
Resim 3: Renal transplantta renal arter ve ven anastomozu ile üreter anastomozu.....	7
Resim 4: Renal transplant alıcıda internal iliak arter, eksternal iliak arter anastomozu.....	8
Resim 5 A-D: Corner-Saving metodu ile üreter anastomozun şematik ve cerrahi görüntüsü.....	9
Resim 6 A-B: Renal biyopsi işleminde kullanılan malzemeler ve biyopsi materyalinin patoloji laboratuvarına taşınmasında kullanılan formol şişesi ve petri kutusu.....	26
Resim 7: Biyopsi öncesi lokal anestezi uygulanması.....	26
Resim 8: Biyopside kullanılan otomatik iğne ve biyopsi örneği.....	26
Resim 9 A-B: Sol iliak fossada transplant böbrek korteksinden otomatik iğne ile biyopsi alınması.....	27
Resim 10 A-D : Antikor aracılı rejeksiyonun histopatolojik bulguları.....	30
Resim 11 A-B: Tip 1 A akut rejeksiyonun histopatolojik bulguları.....	30
Resim 12 A-B: Kronik allograft nefropatisi olan bir hastada şiddetli interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi.....	31
Resim 13 A-B: Kronik rejeksiyona özgül damar değişiklikleri.....	31
Resim 14 A-B: Siklosporin toksisitesi olan bir hastada nodüler hyalen sklerozis ve çizgisel fibrozis.....	31
Resim 15 A-E: Renal transplantasyonda US incelemede gri-skala, renkli doppler görüntüler ile Dupleks doppler görüntülerde düşük rezistanslı akım örnekleri.....	33
Resim 16A-B: Dupleks doppler görüntülerde yüksek rezistanslı akım örnekleri.....	34
Resim 17-21: Olgu resimleri.....	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1: 1997 Banf sınıflamasına göre renal allograft biyopsi değerlendirmesini gösteren tablo.....	20
Tablo 2: 2005 Banff sınıflamasına göre renal allograft biyopsi değerlendirmesini gösteren tablo.....	20
Tablo 3: Çalışma grubundaki hastaların donör kaynağına göre demografik özellikleri, transplantasyon ve biyopsi sayılarını gösteren tablo.....	28
Tablo 4: Hastalara uygulanan biyopsi sayıları, biyopsi sonucu ortaya çıkan komplikasyon sayı ve oranlarını gösteren tablo.....	28
Tablo 5: Biyopsi örneklerinin patolojik incelemede yeterliliğini gösteren tablo.....	29
Tablo 6: Hastalarda biyopsi sonucuna göre saptanan histopatolojik tanılar ve biyopsi sayılarını gösteren tablo.....	32
Tablo 7: Akut rejeksiyon, kronik allograft nefropati, kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi saptanan hastalardaki ortalama RI değerlerini gösteren tablo.....	34
Tablo 8: A, K ve T gruplarında RI değeri 0,70'in altında ve 0,70 ve üzerinde olan hasta sayılarını gösteren tablo.....	34
Tablo 9: Komplikasyon gelişen hastalarda cinsiyet, donör kaynağı, alıcı yaşı, örnek yeterliliği ve PTZ değerine ilişkin oran karşılaştırmalarını gösteren tablo....	42
Tablo 10: Kalsinörin inhibitör ilaç kullananlarda ilaç düzeyinin akut veya kronik toksisite gelişmesine etkisini gösteren tablo.....	42

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde son dönem böbrek yetersizliğinin en seçkin tedavi yönteminin renal transplantasyonu olduğu kabul edilmektedir. Renal transplantasyon 1950 yıllardan beri başarı ile uygulanmaktadır. Özellikle son yıllardaki gelişmelerle renal transplantasyon başarısının artması, hastaların bu tedavi şekline olan ilgisini, hemodiyaliz veya periton diyaliz yöntemlerine göre arttırmaktadır. Bu yoğun talebe karşın, ancak hastaların bir bölümü transplantasyon şansı bulabilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kadavra donör temininin istenilen düzeyde olmaması yüzünden son yıllarda yapılan transplantasyonların büyük bir kısmında canlı donörler kullanılmaktadır.

Transplantasyonun başarısı renal allograft fonksiyonun korunmasına bağlıdır. Renal allograft disfonksiyonunun araştırılmasında en önemli inceleme yöntemi allograft biyopsidir (1,2). Renal transplant disfonksiyonlarının nedenleri sıklıkla akut tübüler nekroz, akut veya kronik rejeksiyon, kalsinörin inhibitör toksisitesi, enfeksiyon, ana damar oklüzyonları ve toplayıcı sistem obstrüksiyonudur (3-5). Renal allograft biyopsinin sağlayacağı veriler doğrultusunda hasta için uygun tedaviye ulaşmak mümkün olacaktır. İnvaziv bir girişim olmasına rağmen deneyimli uzmanlar tarafından yapıldığında ihmal edilebilecek komplikasyon oranları nedeni ile bu hastaların değerlendirilmesinde, biyopsi sonuçları en sağlıklı verileri oluşturmaktadır.

Real-time ultrasonografi (US) hidronefroz, perirenal sıvı kolleksiyonu gibi nedenleri saptamasına karşın diğer transplant disfonksiyonu oluşturan nedenleri saptamakta yetersiz kalmaktadır. Doppler US renal transplant komplikasyonlarının ve rejeksiyonların tanı ve izleminde oldukça yararlı bir inceleme yöntemi durumuna gelmiştir (3-5). Rezistif indeks (RI) renal allograft disfonksiyonların izleminde en çok kullanılan ve güvenilir olarak kabul edilen parametrelerden biridir.

Geriye dönük olarak yapılan bu çalışmada Ocak 2000- Aralık 2007 tarihleri arasında renal transplantasyon biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik biyopsi sonuçları, akut rejeksiyon, kronik allograft nefropatisi ve kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan hastalarda RI değerleri, grade I, II ve III kronik allograft nefropatide kreatinin değeri ile RI değerleri arasında korelasyon olup olmadığı, kalsinörin inhibitör ilaç düzeyi ile toksisite

gelişmesi arasındaki ilişki ve biyopsi sonrası gelişen komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir.



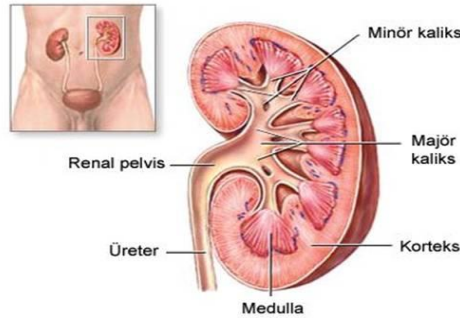
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Böbrek Anatomisi:

Böbrekler, retroperitonda, T10-L2 vertebralar arasında yerleşmiş bir çift organımızdır . Sol böbrek sağa göre daha süperior yerleşimlidir. Böbrekler simetrik boyuttadır ancak sol böbrek sağa göre daha uzun olabilir. Normal böbrek boyutu uzun aksında ortalama 11 cm olup 9,8-12,3 cm arasında değişmektedir. Korteks, medulla, renal pelvis ve ürotelial yapılardan oluşmuştur (Resim 1). Her böbrek korteks kalınlığı simetrik ve yaklaşık 10 mm dir. Her iki böbrek ince fibröz bir kapsül ile sarılmıştır. Renal kapsül çevresinde perinefritik yağ dokusu içeren Gerota fasiası bulunur. Gerota fasiası sürrenal bezde çevreler ve transvers septum ile böbreklerden ayırır. Anterior ve posterior fascia ile böbrekler diğer komşu organlardan ayırır.

Her bir böbrek tek veya birden fazla arterden beslenir. Renal arterler süperior mezenterik arter orijini inferiorundan aortdan, daha nadiren iliak arterlerden orijin alabilir. Sıklıkla bilateral tek renal arter izlenir. Ancak böbreklerin %24-30'unda multipl renal arter izlenebilir. Ana renal arter renal hilus düzeyinde dorsal ve ventral dallara ayrılırlar. Dorsal ve ventral dallar da segmental dallara ayrılır.

Renal venöz drenaj renal venler aracılığıyla inferior vena kavaya (IVC) olmaktadır. Sağ renal ven direkt IVC dökülürken sol renal venin seyri uzundur. Sol böbrekte renal ven anomalisi yaklaşık % 11 oranında izlenebilir. En sık izlenen varyant sirkumaortik sol renal ven ve retroaortik sol renal vendir. Sol sürrenal bez ve sol gonadal venin drenajıda sol renal vene olmaktadır. Bilateral üreterler renal pelvisten mesaneye doğru uzanırlar (6).



Resim 1: Böbreğin şematik görünümü

Her iki böbrek yaklaşık bir milyon nefron içermektedir. Her bir nefron 5 bölüm içermektedir:

- 1-Glomerül : Bowman kapsülü olarak bilinen renal tübülün genişlemiş son bölümü tarafından çevrelenmiş kapiller yumaklardır.
- 2-Proksimal tübül : Kortekste lokalizedir.
- 3-Henle lupu : Kortikomedüller birleşim yerinde lokalizedir.
- 4-Distal tübül : Kortekstedir.
- 5-Toplayıcı tübül : İki veya daha fazla distal tübülden oluşmuştur. Korteks ve medülladan geçerek idrarı drene ederler.

2.2 Böbrek fizyolojisi:

Üç temel proses vardır; glomeruler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon ve tübüler sekresyondur. Böbrek fonksiyonlarını şöyle sıralayabiliriz.

Glomerüler fonksiyonlar: Afferent arteriole gelmekte olan kanı filtre etmektir.

Tübüler fonksiyonlar:

- Nonprotein nitrojenlerin metabolit eliminasyonları (üre, kreatinin, ürik asit)
- Su- elektrolit dengesi (su, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor)
- Asit-baz dengesi (amonyum reaksiyonu, metabolik asitlerin atılımı)
- Endokrin fonksiyon (renin, prostaglandinler, eritropoetin)

Kreatinin: Kaslar kreatin fosfat içerirler. Bu da kreatin kinaz tarafından katalize edilen ATP'nin hızlı formasyonu için yüksek enerjili fosforil grubudur. Bu kasların ilk önce kullandığı metabolik yakıttır. Kreatinin klirensi erken dönem renal yetmezliğin tanısında standart laboratuvar yöntemidir.

2.3 Son dönem böbrek yetersizliği:

Son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) kronik böbrek yetersizliği ile eş anlamda kullanılması karşın farklı anlamdadır. Kronik böbrek yetersizliği, böbrek fonksiyonlarında bozulma olmakla birlikte, henüz renal replasman tedavisi gerektirmez. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının tamamen ve geriye dönüşümsüz yitildiği ve ancak renal replasman yöntemlerden biri ile tedavi edilebildiği durumdur.

SDBY'de iki tür renal replasman tedavisi uygulanabilmektedir;

1. Diyaliz yöntemleri
 - a. Hemodiyaliz
 - b. Periton diyalizi
2. Renal transplantasyon
 - a. Kadavra dönorden
 - b. Canlı dönorden

Ülkemizde tüm SDBY'li hastaların % 80 kadarı hemodiyalizle yaşamı sürdürürken ancak % 3'ü periton diyalizini tercih etmektedir (7). Renal transplantasyon günümüzde SDBY'nin en seçkin tedavi yöntemidir. Ancak organ sağlamadaki yetersizlikler nedeniyle belli sayıdaki hasta bu yöntemden yararlanabilmektedir.

2.4 Renal transplantasyon

2.4.1 Tarihçe:

Transplantasyon ile ilgili ilk yayınlar, 1902'de Ullman ve 1906'da Jaboulay tarafından yapılmıştır (8). İlk transplantasyon ise 1936'da Voronoy tarafından uygulanmıştır. Genelde başarısız olan bu denemeleri 1953 ve 1954 yıllarında, önce kadavra dönörlerden sonrada başarılı olarak tek yumurta ikizlerinden Amerika Birleşik Devletleri'nde Murray ve ekibinin yaptığı transplantasyonlar izlemiştir (9-11). İmmunsupressif tedavi öncesi olan ve tek yumurta ikizlerinden yapılan transplantasyonlar dışındaki tüm çalışmalar tam anlamıyla başarıya ulaşamamıştır. İlk başarılı immunsupresyon denemeleri 1962'de yayınlanmış ve Starlz'ın raporu sonrasında kortikosteroid ve azathioprin'den oluşan klasik immunsupresif tedavi başlamıştır (12). Bu dönemde doku tiplendirmesine ilişkin bilgiler ve Terasaki ve arkadaşlarının geliştirdiği cross-match yöntemleri ile bugünkü transplantasyonun temelleri atılmıştır. 1980'lerden itibaren siklosporin A (CycA)'nın immunsupresif tedaviye girmesi ile büyük başarılar sağlanmıştır.

Ülkemizde ise 1975 yılında Ankara'da Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi ilk kez akrabalar arası transplantasyon aktivitesini gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından 1978 yılında Türkiye'de ilk kez kadavradan (Eurotransplant'tan temin edilen) transplantasyon, 1979 yılında Türkiye'den ilk yerli kadavradan transplantasyon, 1983 yılında ilk başarılı 100 saat üstünde soğuk iskemi

zamanlı renal transplantasyon gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca 1988 yılında Türkiye’de ilk çoklu organ temini ve 1989 yılında şehirlerarası organ temini programı da yine Prof. Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından başlatılmıştır (13-15).

2.4.2 Renal Transplant Öncesi Hazırlık:

Merkezimizde renal transplant hazırlığı için alıcı ve verici adaylarında istenen tetkikler şunlardır;

1-Genel değerlendirme:

-Yaş

- Akrabalık

2-İmmünolojik değerlendirme:

-Kan grubu/cross match

-Doku tiplendirmesi (HLA Class I, Class II)

3-Hematolojik değerlendirme:

-Hemoglobin -Alanin transaminaz (ALT)

-Hematokrit -Aspartat transaminaz (AST)

-Lökosit -Anti-HCV

-Bilirubin -Hbs, Anti-Hbs

-HIV -CMV IgG, CMV IgM

-β-HCG (kadın hastalarda)

4-Akciğer grafisi

5-Ekokardiyografi, EKO

6- Kreatinin klirensi

7-İdrar kültürü

8-Abdominal US

9-Endoskopi

10-Konsültasyonlar:

-Psikiyatri

-Göz hastalıkları

-Göğüs hastalıkları

-Kardiyoloji

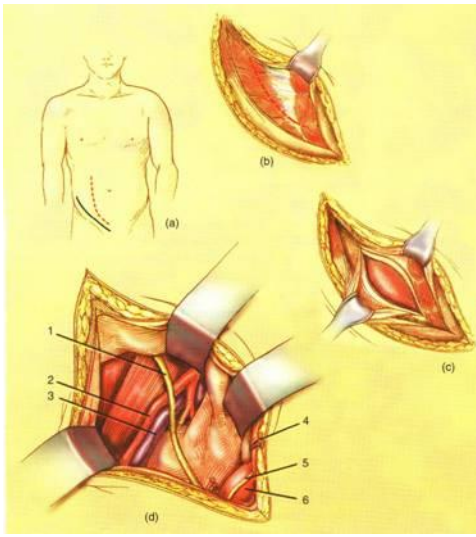
-Kadın hastalıkları ve doğum (kadın hastalarda)

11-Böbrek sintigrafisi, Intravenöz pyelografi, Renal anjiyografi (vericide)

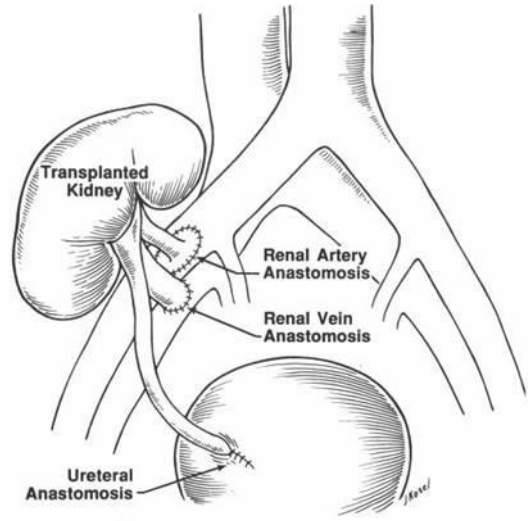
12-Sistogram, iliak anjiyografi (alıcıda)

2.4.3 Renal transplantasyon teknikleri:

Genellikle transplant böbrek pelviste ekstrapéritoneal boşlukta heterotopik olarak iliak fossada (Resim 2) olacak şekilde yerleştirilir (16). Merkezimizde sağ böbrek kullanılan olgularda sol iliak fossa sol böbrek kullanılan olgularda sağ iliak fossa tercih edilmektedir. Anastomoz için iliak fossada eksternal iliak arter (EİA), eksternal iliak ven ve mesane kubbesi sık tercih edilen anatomik yapılardır (Resim 3).



Resim 2: Renal transplant yapılacak alıcıda insizyon ve yerleştirilen bölge görülüyor.



Resim 3: Renal transplantta renal arter ve ven anastomozu ile üreter anastomozu.

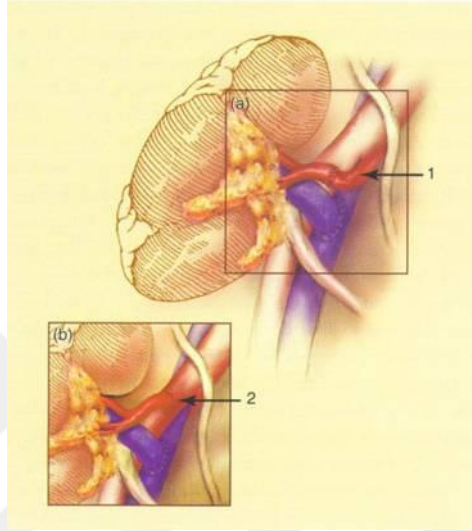
2.4.3.1 Venöz anastomoz:

Venöz anastomozlar hemen tamamen eksternal iliak vene uç-yan anastomoz edilir. Multipl renal venler multipl renal arterlerden daha sık anatomik varyanttır. Multipl renal venlerin sıklıkla internal kollateraller damarları vardır. Çapı 5 mm'den büyük olan renal venler ayrı veya ana renal ven ile tek ağız haline getirilerek anastomoz edilmelidir (17).

2.4.3.2 Arteriyel anastomoz:

Kadavradan transplantasyon yapılan hastada donör renal arter aortadan patch şeklinde çıkarılan kısmı, canlı donör transplantasyonlarda renal arter EİA'e uç-yan anastomoz

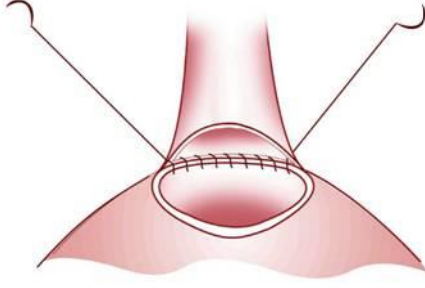
yapılır. Dönor böbreklerin anatomik varyantlarına ve damarın uzunluğuna göre spesifik teknikler uygulanabilir (16). Multipl renal arter varlığında iki renal arter tek bir patch yardımıyla veya iki benzer boyutlu renal arter tek ağız haline getirilerek anastomoz yapılır. Farklı boyutlu renal arterlerde ise ayrı ayrı anastomozlar renal arterler ile internal iliak arter (İİA), inferior epigastrik arter veya EİA arasında gerçekleştirilir (Resim 4). Uzunluğu yetersiz olan arterlerde otojen ven bypass grafti veya sentetik graft kullanılabilir (18).



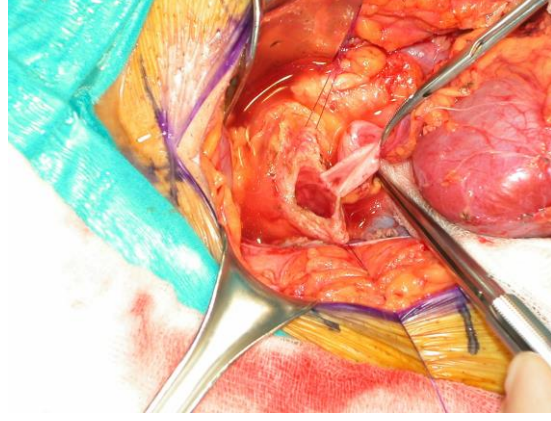
Resim 4: Renal transplant alıcıda (a) internal iliak arter, (b) eksternal iliak arter anastomozu.

2.4. 3.3 Üreteral anastomoz:

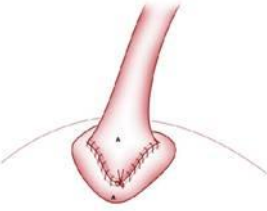
Üreter rekonstrüksiyonu için en sık kullanılan metod üreteroneosistostomi olmasına rağmen bazı merkezlerde üreteroüretostomi veya üreteropyelostomi tercih edilebilir. Üreteroneosistostomi için farklı teknikler kullanılabilir, fakat temel yaklaşım reflüyü önlemek için mesane duvarında transplant üreter için tünel oluşturmaktır: Politano-Leadbetter ve Lich-Gregoir teknikler en sık kullanılan tekniklerdir. Politano-Leadbetter tekniğinde tünel içine üreteri yerleştirdikten sonra mesaneye üreter anastomozu yapılır. Lich-Gregoir tekniğinde mesane dışında mukoza-mukoza anastomozu yapıldıktan sonra mesanenin kas tabakasına anastomoz edilir (18). Merkezimizde 1975-2003 yılları arasında toplam 1441 renal transplantasyonda Politano-Leadbetter ve Lich-Gregoir teknikler kullanıldı. 2003 yılından beri üreter anastomozu için Corner-Saving anastomoz tekniği (Resim 5 A-D) kullanılmaktadır (19).



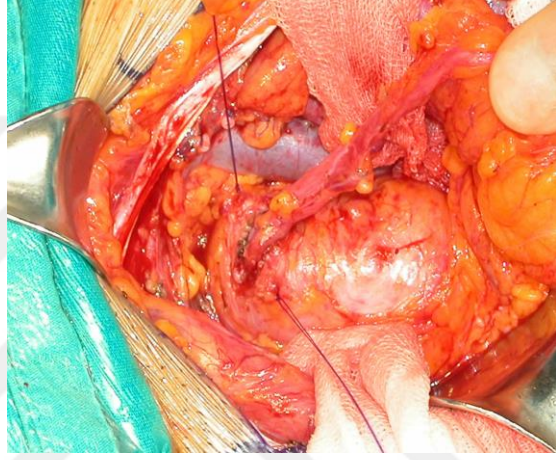
A.



B.



C.



D.

Resim 5 A-D: Corner-Saving metodu ile üreter anastomozun şematik (A,C) ve cerrahi görüntüsü (B,D)

2.4.4 Renal Transplant Komplikasyonları:

Renal transplantasyon cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan komplikasyonlar şunlardır;

1-Vasküler komplikasyonlar:

- Arteriyel komplikasyon: Renal arter stenozu, renal arter trombozu
- Venöz komplikasyon: Renal ven trombozu
- Arteriyovenöz fistül

2- Allograft rejeksiyonu

3- Ürolojik komplikasyonlar:

- Üreteral obstrüksiyon
- Üriner ekstremitasyon

4- Perigraft sıvı kolleksiyonları

- Lenfösel

-Hematom

-Abse

Renal transplantasyon SDBY tedavisinde en çok tercih edilen yöntem olmakla birlikte bazı komplikasyon riskleri taşımaktadır. Ömür boyu ilaç kullanım zorunluluğu, bu ilaçlara bağlı artan enfeksiyon ve malignite riski bunlardan bazılarıdır. Bu komplikasyonların yanında transplantasyonda karşılaşılan en önemli sorun graft fonksiyonunda bozulmadır. Erken dönemde hücresel veya humoral akut rejeksiyon, akut tübüler nekroz, ilaçlara bağlı gelişen interstisyel nefrit, hemorajik enfarkt graft fonksiyonunu etkileyen en önemli etkenlerdir. Geç dönemde ise graft fonksiyonunu etkileyen nedenlerin başında kronik rejeksiyon, enfeksiyonlar, hipertansiyon, de novo glomerülonefrit gibi faktörler de graft fonksiyonu için belirleyici olmaktadır.

2.4.5. Renal Allograft Disfonksiyonları:

Graft fonksiyon bozuluklarında yapılacak işlemler ve tedavi yaklaşımı bozukluğun ortaya çıktığı zamana göre değişiklik gösterir. Geç dönemde ortaya çıkan graft bozuluklarında ampirik tedavi şansı azalmıştır. Çünkü yapılacak anti-rejeksiyon tedavinin hastaya olası yararının az olması yanında zarar potansiyeli de oldukça yüksektir. Bu nedenle transplante böbreğin durumunun anlaşılması ve tedavinin buna göre yapılması gerekmektedir. Bu dönemde akut, özelliklede kronik rejeksiyon tanıları klinik bulgularla kolayca konulamaz. İdrar miktarı azalması, kreatin yükselmesi, ateş, graft hassasiyeti gibi bulgular akut rejeksiyonun seyrinde yaklaşık % 25 oranında ortaya çıkar. Kronik rejeksiyon seyrinde ise bu oran çok daha azdır. Bu nedenle hekimin karar vermesini kolaylaştıracak altın standart allograft biyopsisidir.

Allograft 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.
- 3- Biyopsi ile elde edilen dokudan ya da sitolojik tetkik için alınan materyalin monoklonal antikor tekniği ile incelenmesi (2).

Bu yöntemlerden birincisi, günümüzde transplante böbrek fonksiyon bozukluklarını göstermede altın standart olarak kabul edilmektedir. 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 (20). Yapılan çalışmalarda klasik biyopsinin sensitivitesinin ince iğne biyopsisinden üstün olduğu gösterilmiştir (2). Üçüncü teknik olan monoklonal antikor tekniği ise rejeksiyon tanısında daha kesin tanıya götüren bir tekniktir (21). Klasik biyopsi ile ince iğne aspirasyonu ile elde edilen materyale monoklonal antikorlar ve polimeraz change reaksiyonu tekniği uygulandığında hücre tipleri ve bunların fonksiyonlarının daha kesin bir şekilde anlaşılması mümkündür (22).

2.4.6. Renal Allograft Biyopsi Endikasyonları:

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

1. Kadavra donör transplantasyonları sonrası ilk 2-3 hafta içinde, canlı donör transplantasyonlu hastalarda ise ilk hafta içinde graftte fonksiyon görülmemesi (primer nonfonksiyon),
- 2- Rejeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalarda,
- 3- Gecikmiş graft fonksiyonu olan hastalarda iki hafta sonra halen serum kreatinin düzeyinin yüksek seyretmesi,
- 4- Başlangıçtaki iyi fonksiyona rağmen, bilinmeyen bir etyoloji ile graft fonksiyonlarında hızla bozulma,
- 5- Renal fonksiyonlarda yavaş şekilde progresyon 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, ALG/ATG yada OKT3 gibi potent immunsupressif ajanların kullanılmasından önce

allograft biyopsisi yapılabilir. Ancak bazı yayınlarda akut rejeksiyon tedavilerinden sonra yapılacak protokol biyopsilerin yararından bahsedilmektedir (25).

2.4.7. Renal Allograft Biyopsi Kontrendikasyonları:

Nativ biyopsiler için geçerli olan komplikasyonlar allograft biyopsiler içinde geçerlidir. Ancak nativ böbrekler için kontrendikasyon olan tek böbrek, allograft biyopsilerde bir faktör değildir. Diğer kontrendikasyonlar kanama bozuklukları, kontrolsüz hipertansiyon, hastanın izin vermemesi ve hasta ile kooperasyon kurulamaması sayılabilir. Ayrıca uzun süredir renal fonksiyonları bozuk olan, irreversibl döneme ulaştığı düşünülen ve tedavi şansı az olan hastalara da biyopsi yapmak pratik bir fayda sağlamaz (26).

2.4.8. Renal Allograft Biyopsi

2.4.8.1. Renal Biyopsi Tarihçesi:

Renal biyopsi, renal hastalıkların tanısında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Biyopsi tanının konmasına ek olarak hastalığın prognozu ve tedavisinin belirlenmesinde de faydalıdır. Perkütan böbrek biyopsisi ilk kez 1949'da oturur pozisyonda uygulanmıştır (27). Kark ve Muehrke 1954'de pron pozisyonda perkütan böbrek biyopsisi yapmıştır. Günümüzde de nativ böbrek biyopsileri pron pozisyonunda yapılmaktadır (26). Ancak transplant böbrek biyopsisi supin pozisyonunda uygulanır.

1949'da ilk perkütan böbrek biyopsisinin yapılmasından bu yana kullanılan iğne ve yöntemlerle teknolojiye paralel olarak büyük değişiklikler gerçekleşmiştir. Bin dokuz yüz elli ve 1960'larda biyopsi alanının anatomik işaretler ile belirlendiği kör biyopsiler uygulanmaktaydı. Günümüzde ise lokalizasyon bilgisayarlı tomografi (BT) veya US ile belirlenerek yapılabilir. US güvenilir ve non-invaziv olması nedeniyle lokalizasyon belirlenmesinde değerlidir ve önerilmektedir (26). Kanülün materyali taşıyan obturator üzerinde kaydırılması esnasında obturatorun yanlışlıkla çekilmesi, manuel iğnelerin kullanımlarında oldukça sık meydana gelir. Bu problemi çözmek için P.G.Lidgren tarafından otomatik yaylı tetik mekanizmasına sahip biyopsi tabancaları geliştirilmiştir. İlk defa 1982'de bu cihazla Tru-cut iğneleri kullanılarak 45 hastaya US rehberliğinde böbrek ve karaciğer biyopsileri uygulanmıştır (28). Otomatik iğnelerde manuel iğnelerde görülen

istenmeyen hareketleri engellemekte ve hastanın duyduğu rahatsızlığı azaltmaktadır. Çok hızlı alınan ve kapalı iğne sistemi içinde kalan materyalde parçalanma, aşırı kan yada pıhtı içerme gibi patolojik tanıyı zorlaştırıcı istenmeyen özelliklere rastlanmamaktadır (29).

2.4.8.2. Renal Allograft Biyopsi Tekniği:

Allograft biyopsi hazırlığı nativ böbrek biyopsisinin aynısıdır. Hastaya biyopsi işleminin potansiyel riskleri anlatılarak girişim için izin verildiğini gösteren yazılı bir belge alınır. Biyopsi öncesi hastalar kanama diyatezi açısından sorgulanmalıdır. Hastaların aktive parsiyel tromboplastin zamanı, protrombin zamanı (PTZ), trombosit sayısı normal ve hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) değerleri yeterli olmalıdır.

Biyopsiler US klavuzluğunda uygulanır. US ile allograft böbrek lokalizasyonu belirlenir. Allograft böbreğin alt veya üst polünde korteksten major vasküler yapılardan uzak biyopsi yapılır. 14 G, 16 G ve 18 G otomatik veya yarı otomatik biyopsi iğneleri kullanılabilir (30). Bazı merkezlerde tip ve derecesi belirtilmeden sadece rejeksiyon varlığına yönelik ince iğne biyopsileride uygulanabilir (31). Işık ve immunfloresan incelemeye yeterli örnek elde etmek için 2-3 doku örneği alınır. Biyopsi sonrası iğne giriş yerine bir kaç dakika kompresyon uygulanır. US ile kanama olmadığı kontrol edildikten sonra hasta hospitalize edilerek en az 6 saat mutlak yatak istirahati önerilmeli ve vital bulgularının sık takip edilmesi gerekir. Hastanın idrarı gros hematüri açısından takip edilmeli, Hb ve Hct değerlerine bakılmalıdır.

2.4.8.3. Renal Allograft Biyopsi Komplikasyonları:

Allograft biyopsiler invaziv bir yöntem olması nedeniyle komplikasyonlara neden olabilir. Ancak son yıllarda kör biyopsi yerine US klavuzluğunda ve deneyimli uzmanlarca yapılan biyopsilerde komplikasyon riskleri çok azalmıştır (32,33). Genellikle transplant böbrek biyopsileri sonrasında en sık karşılaşılan komplikasyonlar hematüri ve perirenal hematom olmasına rağmen arteriovenöz (A-V) fistül, pseudoanevrizma ve arteriokalisiel fistül gibi komplikasyonlarla da karşılabilmektedir (34). Major komplikasyonlar nadir de olsa graft kaybı ile sonuçlanabilir (31).

Mikroskopik hematüri sıklıkla gözlenirken gros hematüri nadiren olur (26). Makroskopik hematüri komplikasyon oranının % 0,06- % 13 arasında değiştiğini söyleyen çalışmalar vardır (35). Nativ böbrek biyopsilerine göre transplant biyopsilerindeki komplikasyon oranlarını daha yüksek bulan çalışmalarda vardır (36). Ancak bu çalışmalarda transplantasyonlu hastaların kreatininlerin anlamlı yüksek olması, hematokritlerinin daha düşük olması komplikasyon açısından önemli bir faktördür. US klavuzluğunda yapılan biyopsiler komplikasyon oranındaki azalma yanında alınan materyalin patolojik inceleme için yeterli miktarda olması ve fazla denemeye gerek olmadan korteksten materyal alınması avantajını getirmiştir.

2.4.8.4. Renal Allograft Biyopside Histopatolojik Sonuçlar:

Transplante böbrek biyopsisi sonucunda ortaya çıkabilecek patolojiler şöyle gruplanabilir.

- 1- Akut ya da kronik rejeksiyon
- 2- Rejeksiyon dışı tanılar:
 - Post-transplant lenfoproliferatif hastalık
 - Nonspesifik değişiklikler
 - i. Tübülit olmaksızın fokal interstisyel inflamasyon
 - ii. Reaktif vasküler değişiklik
 - iii. Venülit
 - Akut tübüler nekroz
 - Akut interstisyel nefrit
 - Siklosporin veya takrolimusa bağlı değişiklikler (akut, kronik)
 - Subkapsüler yaralanma
 - Pretransplant akut endotelial yaralanma
 - Papiller nekrozis
 - De novo glomerülonefrit
 - Primer hastalığın nüksü
 - i. İmmünkompleks glomerülonefrit
 - ii. Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS)
 - iii. Diabet
 - iv. Hemolitik üremik sendrom
 - Diğerleri (arteryel veya venöz tromboz, viral enfeksiyonlar, obstrüksiyon, reflü, lenfositik, idrar kaçağı)

1-Rejeksiyonlar:

Rejeksiyonlar dört grupta incelenebilir.

a-Hiperakut Rejeksiyon:

Hasta kanında donörün I. sınıf major transplantasyon antijenlerine karşı sitotoksik antikorların varlığında görülür (37). Hasta kanında pretransplant dönemde gelişmiş antikorlar, transplantasyon operasyonu sırasında, renal arter ve ven anastomozu bittikten hemen sonra hızla reaksiyona girer. Tedavisi yoktur. Graft aynı seansta çıkarılır. Hasta ile donör arasında A, B, O kan grubu uyumsuzluğu durumunda da hiperakut rejeksiyon izlenebilir. Bazı streptokoksik enfeksiyonlarda, pulsatil perfüzyon hasarı, donörde dissemine intravasküler koagülasyon gelişmesi, alıcıda soğuk aglütinin bulunması durumunda hiperakut rejeksiyona benzer tablolar oluşmaktadır.

b- Akselere Rejeksiyon:

Transplantasyondan 2 ila 7 gün sonra ortaya çıkar. Yoğun bir hücrel veya humoral rejeksiyon söz konusudur (38). Sıklıkla donör spesifik transfüzyon protokolünün uygulandığı transplantasyonlardan sonra görülür. Hasta daha önceden kan transfüzyonları veya önceki transplant nedeniyle 1. sınıf HLA antijenlerine karşı sensitize olmuştur. Bir süre sonra tekrar büyük miktarda antijen yükü ile karşı karşıya gelince immunolojik bellek canlanır, donöre spesifik antikorlar oluşturulur. Vasküler endotel hücrelerine karşı gelişmiş antikorlar da bu tür rejeksiyonlara neden olabilir. Klinikte primer nonfonksiyon veya başlangıçtaki kısa süreli graft fonksiyonundan sonra oligoanüri ile kendini gösterir. Histopatolojik olarak bulgular hiperakut rejeksiyona benzer. Hiperakut rejeksiyondan daha sonra ortaya çıkması ve histopatolojide az da olsa mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmesi ayırıcı özellikleridir.

c- Akut Rejeksiyon:

En sık görülen rejeksiyon tipidir. Genellikle transplantasyondan sonraki ilk 3 ay içerisinde görülür, ancak bazen transplantasyonlardan yıllar sonra da ortaya çıkabilir (36). Allograftte ağrı ve hassasiyet, ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi klinik belirtiler olabilir. Oligüri ve serum

kreatinin yükselmesini açıklayabilecek başka nedenler söz konusu değilse, öncelikle akut rejeksiyon düşünülmelidir. Kesin tanı allograft biyopsisi ile konulur. Akut rejeksiyon fizyopatolojine histopatolojik bulgularına ve tedaviye yanıtı göre 2 ayrı başlıkta incelenir.

1- Akut Hücresel Rejeksiyon:

CD8+ sitotoksik lenfositler, CD 4+ helper T lenfositler, B lenfositler ve makrofajlardan oluşan değişik hücrelerden meydana getirilir. Ancak burada olayı başlatan ve kilit rolü oynayan hücre graftin histokompatibilite antijenlerini tanıyabilecek yetenekteki reseptörleri veya tanıma ünitelerini taşıyan az sayıdaki T lenfositidir.

2- Akut Humoral Rejeksiyon (Akut Vasküler Rejeksiyon):

Bu tür rejeksiyonda graftin vasküler endoteli asıl hedeftir. Antikor kaynaklı immun atak sonrası, renal arteriyollerin trombozu, progresif renal iskemi ve perivasküler dokuların lökositik infiltrasyonu ile sonuçlanır. Onun için bu tür rejeksiyonlara vasküler rejeksiyon adı da verilir. Rejeksiyon esnasında grafti infiltre eden dominan hücreler sitotoksik T hücreleridir, ancak pek çok solubl growth faktör ve aktivasyon sinyalleri oluşturan helper T hücreleride graftte saptanır.

Akut transplant glomerülopatisi; akut rejeksiyonun glomerüler tutulumudur. Lenfosit ve monositlerin glomerül kapilleri içinde ve mezengial alanda biriktiği gözlenir. Akut allograft nefropatisi terimi bazen T hücrelere bağlı olarak gelişen akut rejeksiyondan farklı olarak sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu ile ilgili olarak glomerüler ve arteriyel endotel içinde başlıca CD8 hücrelerini hedef alacak şekilde gelişebilir (38).

Aynı anda akut ve kronik rejeksiyon tabloları aynı hastada bulunabilir. Bu durum histolojik açıdan bir karmaşaya neden olabilir. Allograft biyopsisi gerek akut rejeksiyon tanısında, gerekse tedaviye yanıt ve izlemede çok değerli bilgiler vermektedir.

d- Kronik Rejeksiyon:

Kronik rejeksiyon patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Transplantasyon sonrası aylar yada 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 (39). Tekrarlayan akut rejeksiyon atakları gibi immunolojik bir nedenin yanı sıra nonimmunolojik olarak kronik CycA toksisitesi, nefroskleroz, obstrüksiyon, reflü ve kronik enfeksiyonlar gibi bir çok faktörün de etkili olabileceği düşünülmektedir (40).

Kronik rejeksiyon olgularının özellikle hipertansiyona ve kronik CycA toksisitesine bağlı gelişen değişikliklerden ayrılması gereklidir. Transplant glomerülopatisi ile birlikte arteriyel fibrozisin bulunması ön planda kronik rejeksiyonu düşündürmelidir.

2-Rejeksiyon dışı tanılar:

Akut Tübüler Nekroz:

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

İmmünosupressif İlaçlara Bağlı Gelişen Nefrotoksisite:

Günümüzde CycA, azathioprin ve prednizolondan oluşan üçlü immünosupressif ilaçlar sıkça kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan özellikle transplantasyonda yeni bir çıkır açan CycA ve onun bir alternatifi olarak kullanılmaya başlanılan takrolimus (FK506) nefrotoksisitesi olan ilaçlardır. Yapısal değişiklikler yanında fonksiyonel açıdan da böbreği olumsuz etkileyebilirler. Özellikle vazospazm etkileri edeni ile böbrek kanlanmasını azaltmaktadırlar. Genellikle klinikte bu ilaçların vazospazm yapıcı yan etkisi nedeni ile Ca antagonistleri ile birlikte kullanılmaları alışkanlık haline gelmiştir.

CycA'nın yol açtığı akut toksisite daha çok fonksiyonel etkileri nedeniyle olmaktadır. Bunun yanında özellikle proksimal tübül hücrelerinde izometrik vakuoller ve inklüzyon cisimcikleri oluşumu ile giden yapısal değişiklikler de akut toksisitenin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Arterlerde hyalinizasyon ve trombotik mikroanjiopati de CycA'nın etkisi

sonucu gelişebilir (41). Arterlerdeki hyalinizasyon hipertansiyon ve diabetes mellitus (DM) tersine tüm damar boyunca, subepitelial ve kas tabakalarını içerir. Hipertansiyon ve DM'de ise subepitelial bölgeleridir.

Kronik CycA toksisitesi ise interstisyel fibrozis, tübül atrofisi ve glomerüllerde iskemik kollaps ya da total skleroz şeklinde izlenir. Takrolimus nefropatisinde de benzer bulgular saptanır.

De novo Glomerülonefrit:

SDBY'ne yol açan hastalıktan bağımsız olarak değişik histopatolojiye sahip yeni bir glomerülonefritin allograftta ortaya çıkmasıdır. Değişik infeksiyonların, ya da kullanılan antilenfosit globuline karşı gelişen antikorların oluşturduğu immun kompleks nefriti şeklindedir. En sık görülen histopatoloji membranöz glomerülonefrittir. Bir yıldan daha uzun süre fonksiyone allograftlerde de novo membranöz glomerülonefrit sıklığı %10 civarındadır (42).

Primer Hastalığın Nüksü:

SDBY'ne yol açan histopatolojinin graftta de ortaya çıkmasıdır. Özellikle FSGS nedeni ile transplantasyon yapılan hastalarda % 50 gibi yüksek oranlarda rastlanabilir (43). İlk allograftini nüks nedeni ile kaybedenlerde tekrarlayan transplantasyonlarda nüks riski daha da artar. Ayrıca membranöz glomerülonefrit, membranoproliferatif glomerülonefrit (özellikle tip II MPGN), IgA nefropatisi, anti- glomerül bazal membran (anti- GBM) hastalığı ve lupus nefritinde de tekrarlamalar görülebilir (44). Amiloidoz, multipl miyelom, hafif zincir depo hastalığı ve okzalozis de ciddi graft fonksiyon bozukluklarına yol açacak şekilde ortaya çıkabilir.

Enfeksiyonlar:

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar da graft fonksiyon bozukluklarına yol açabilirler. Özellikle CMV gibi bazı viral enfeksiyonların tanısı histolojik olarak oldukça güç konulur. Bunların dışında görülebilecek diğer histopatolojiler arasında akut interstisyel nefrit, tübül epitel zedelenmesi, posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve non spesifik değişiklikler sayılabilir.

2.4.8.5. Biyopsinin Patolojik Açıdan Değerlendirilmesi:

İnvaziv bir girişim olan biyopsinin başarılı sonuçlanması için özellikle biyopsiyi yapacak deneyimli radyolog ve bunu değerlendirecek deneyimli nefropatologların olması gerekir. Elde edilen doku parçasının öncelikle mikroskopta yeterli olup olmadığının belirlenmesi gerekir. İyi bir biyopsi korteksten alınmalı, en az 10 glomerül ile birlikte 2 arter kesitide içermelidir. Eşik değer 7 glomerül ve bir arter kabul edilir. Alınan materyal arter kesiti içermiyorsa rejeksiyon tanısı için yetersiz sayılır. Bir çalışmada renal transplant biyopsilerde doğru tanı koymak için en az 15 ortalama 25 glomerüle ihtiyaç olduğunu bildirilmiştir (45). Kullanılan iğne ile elde edilen materyalin yeterli olması arasında doğrusal bir ilişki vardır. Tercihan 16 veya 18 gauge (G)'lik iğneler kullanılır. İncelemeler değişik kesitlerden hematoksilin&eosin (HE), periodic acid-Schiff (PAS), masson trikrom (MT), methanamin silver (MS) boyaları kullanılarak yapılmalı ve kesitler 3-4 µ kalınlığında olmalıdır (46). Özellikle ilk kez yapılan biyopsilerde ışık mikroskopisi, elektron mikroskopisi ve immunfluoresan incelemelerin hepsi yapılmalıdır. Yinelenen biyopsilerde ise elektron mikroskopi ve immunfluoresan mikroskopik incelemeler ancak gerekli durumlarda yapılır (47).

Yakın geçmişe kadar renal allograft patolojisi için histopatolojik incelemede ve rejeksiyonların derecelenmesinde dünyaca kabul edilen standart bir yaklaşım yoktu. 1991'de nefropatologlar tarafından allograft biyopsilerinde belirli bir standardizasyona gidilebilmesi için çalışmalar başlatılmıştır. Bu amaçla Kanada'nın Banff kentinde yapılan toplantılarla bir birlik sağlanabilmiş ve Banff sınıflaması olarak isimlendirilen bu şema allograft biyopsilerinde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk sonuçları 1993'te yayınlanan bu sınıflama 1995 ve 1997 yıllarında tekrar düzenlenmiştir (47, 48, 49, 50).

Bizim çalışmamız 2000-2007 yılları arasındaki biyopsileri kapsadığından 1997 Banff sınıflamasına göre patolojik değerlendirme yapılmıştır. 1997 Banf sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir. 2005 yılında Banff sınıflaması yeniden gözden geçirilmiş ve bazı değişiklikler yapılmıştır. 2005 Banf sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1: 1997 Banf sınıflamasına göre renal allograft biyopsi değerlendirmesi.

- 1- Normal
- 2- Antikor-aracılı rejeksiyon
 - A. Hiperakut
 - B. Akselere akut
- 3- Borderline değişiklikler: şüpheli akut rejeksiyon: intimal arterit olmadan hafif tübülit (1-4 mononükleer hücre/tübül)
- 4- Akut/aktif rejeksiyon
 - Grade IA: İnterstisyel infiltrasyon (>%25 parankimal etkilenme) ve orta derecede tübülitis
 - Grade IB: İnterstisyel infiltrasyon (>%25 parankimal etkilenme) ve belirgin derecede tübülitis
 - Grade IIA: Hafif-orta intimal arterit
 - Grade IIB: Lümen alanın >%25' ini tutan belirgin intimal arterit
 - Grade III: Transmural arterit ve/ veya fibrinoid değişiklik ve düz kas hücrelerinde nekroz (eşlik eden lenfositik inflamasyon)
- 5- Kronik/ sklerozan allograft nefropati:
 - 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 % 26-50)
 - Grade III(şiddetli): Şiddetli derecede interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi ve tübüler kayıp(kortikal alanın > %50)
- 6- Diğerleri: Akut ve kronik rejeksiyonu düşündürmeyen bulgular.

Tablo 2: 2005 Banff sınıflamasına göre renal allograft biyopsi değerlendirilmesi.

- 1- Normal
- 2- Antikor-aracılı rejeksiyon
 - Akut antikor-aracılı rejeksiyon
 - Grade I: ATN benzeri C4d+, minimal inflamasyon
 - Grade II: Kapiller zedelenme ve/veya tromboz, C4d+
 - Grade III: Transmural arteritis ve/veya arteriyel fibrinoid değişiklik ve damarlarda lenfositik infiltrasyonla medial düz kas nekrozu, C4d+
 - Kronik aktif antikor-aracılı rejeksiyon
 - Glomerüler double kontur ve/veya peritübüler kapiller bazal membranında tabakalanma ve/veya interstisyel fibrozis/tübüler atrofi ve/veya arterlerde fibröz intimal kalınlaşma, C4d+
- 3- Border-line değişiklikler: Şüpheli akut T-hücreli aracılı rejeksiyon: İntimal arterit bulguları olmadan hafif tübülit
- 4- T-hücre aracılı rejeksiyon
 - Akut T-hücre aracılı rejeksiyon
 - Grade IA: Anlamlı interstisyel infiltrasyon (>%25 parankimal etkilenme) ve orta derecede tübülitis
 - Grade IB: Anlamlı interstisyel infiltrasyon (>%25 parankimal etkilenme) ve belirgin derecede tübülitis
 - Grade IIA: Hafif-orta intimal arterit
 - Grade IIB: Lümen alanın >%25' ini tutan belirgin intimal arterit
 - Grade III: Transmural arterit ve/ veya fibrinoid değişiklik ve düz kas hücrelerinde nekroz (eşlik eden lenfositik inflamasyon)
 - 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 % 26-50)
 - Grade III(şiddetli): Şiddetli derecede interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi (kortikal alanın > %50)
- 6- Diğerleri: Akut ve kronik rejeksiyonu düşündürmeyen bulgular.

Banff sınıflamasında bu ana tablonun yanında glomerülit, interstisyel infiltrasyon, tübülit, intimal arterit, hyalin arterioskleroz, tübüler atrofi/ interstisyel fibrozis ve alınan örneğin yeterliliği için sayısal değerlendirilmeleri içeren kodlama sistemide kullanılmaktadır. Bu yöntem sayesinde hem uluslararası standardizasyonun sağlanması, hem de objektif bir veri sistemi oluşturularak istatistiksel analizin daha da kolaylaşması amaçlanmıştır. Banff sınıflaması ile elde edilen akut renal rejeksiyonun tedaviye yanıtı ve dolayısıyla graftin prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51, 52).

2.5. Renal Transplantasyonda Doppler US

Transplantasyon öncesi dönemde verici böbreğin B-mod US görüntülenmesi önemli bilgiler veren bir inceleme yöntemidir. Transplantasyon sonrası dönemde de yine B-mod US inceleme ile önemli bilgiler elde edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır. US son yıllarda geliştirilen Pulse ve Renkli Doppler ile transplantasyon komplikasyonlarının morfolojik tanısının yanısıra transplante böbreğin perfüzyonunda değerlendirilebilmekte ve çeşitli parankimal disfonksiyonların tanısı konulabilmektedir.

2.5.1. Doppler US Fiziği:

İlk kez 1842 yılında Avusturyalı matematikçi Johann Christian Doppler tarafından tanımlanan " Doppler etkisi ", ses, ışık ya da diğer dalgaların frekansındaki değişiklik olarak tanımlanabilir. Doppler etkisi; ses alıcısı hareketli, ses kaynağı sabit iken oluşturulabilmektedir. Ses kaynağı yönünde hareket eden bir alıcı, sabit durumda olduğundan, daha fazla sayıda ses dalgası ile karşılaşır ve daha yüksek frekansta algılar. Bu fenomenin aynısı, akış halindeki kana ultrases demeti gönderildiği taktirde gözlenir (53). Ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime " Doppler kayması " yada " Doppler şifti " denir (54).

2.5.2. Doppler US Uygulamaları:

2.5.2.1. Continuous Wave Doppler:

Bu inceleme yönteminde prob birbirine küçük bir açı ile bakacak komşu yerleştirilmiş iki kristalden yapılmıştır. Bu kristallerden birisi sürekli olarak ses dalgası üretirken diğeri

sürekli olarak dinleme yapar. Bu süreklilik neticesinde adı *continuous wave* (CW) olarak belirlenmiştir. Burada inceleme doğrultusunda bulunan yansıtıcıların Doppler şifti toplam olarak belirlenir. CW Doppler frekans kaymalarına çok duyarlı olmasına rağmen kaymaya neden olan yapıyı lokalize edemez.

2.5.2.2. Puls Wave Doppler:

CW dezavantajları ortadan kaldırmak için Puls wave Doppler (PW) geliştirilmiştir. Burada puls-eko yönteminde olduğu gibi hem alıcı hemde verici olarak çalışan transduser vardır. B-mod görüntü üzerinde Doppler incelemesi yapılacak alan belirlenerek işaretlenir. Bu alana örnekleme alanı denir. Bir ses patlaması yapıldıktan sonra cihazın bütün verici ve alıcı devreleri susturulur. İlgilenilen örnekleme alanından yansıyan sesin transdusere ulaşmasına kadar suskun kalan cihaz bu anda tekrar açılır ve sinyali aldıktan sonra tekrar kapanır. Bundan sonra işlemci geri dönen ses dalgasının Doppler kaymasını tespit eder. Faz değişikliğinden hareketin yönünü, frekans değişikliğinden de hareketin hızını hesaplayarak istenilen şekilde (grafik, sayısal veya ses olarak, yada hepsi birlikte) gösterir. Yankıda faz değişikliğini saptanmak için cihazın bir internal referansa gereksinimi vardır. Bu referans *master ossilatör* denilen bir devre tarafından sağlanır. Master ossilatöre transdusere önceden belirlenmiş sayıda elektirik sinyalinin geçmesine izin veren bir elektronik pencereyi besler. Bu pencereye *Gated transmitter* denir. Transduserin sürekli aynı fazda beslenebilmesi için elektronik pencereyi açıp kapayan Puls tekrar frekansının (buna PRF denir) master ossilatörün frekansı ile bölünebilir olması şarttır. Doppler bulgularını M-Mod veya iki boyutlu real-time görüntülerle birleştirerek çalışmaya *Duplex görüntüleme* denir.

2.5.2.3. Renkli Doppler:

Renkli Doppler US'nin kliniğe kazandırılması, PW ve real-time B-Mod görüntüleme tekniklerinin yüksek nitelikli olarak bir arada elde edilmesi ve ileri bilgisayar desteği ile mümkün olmuştur. Burada ses demeti içinde, görüntü alanı çok küçük segmentlere ayrılmış olarak düşünülür. Bu segmentler gerçekte birbirine komşu ve ardışık olarak kapılandırılmış örnek volümlerden ibarettir. Cihaz her segment için ayrı bir Doppler işlemi yapmak zorundadır. Böylece her bir segment için tespit edilen ortalama Doppler kayması değeri bir renge eşlenir. En son sunulan görüntüde, gri-skala B-Mod görüntü üzerinde

renkli akımı görmek mümkün olur. Rengin meydana getirilişı üç temel renk kullanılarak yapılır. Transdusere doğru olan hareketler bir renkte, karşı yönde olanlar başka renkte görüntülenir, karmaşık hareketler ara renkleri ve mozaikleri meydana getirir.

2.5.2.4. Spektral Doppler (Dupleks Doppler):

Puls-eko sisteminden faydalanılarak gerçekleştirilir. Spektral Doppler pratikte B-Mod görüntüleme ile entegre edilerek kullanılmaktadır. Uygulamada ilk olarak B-Mod görüntüleme ile Doppler analizi yapılacak bölge saptanır. Daha sonra *gate-range* adı verilen örnekleme alanı, ilgili bölge üzerinde işaretlenerek bu alandan dönen ekolar B-Mod görüntünün yanında hız/zaman veya frekans/zaman grafiği şeklinde izlenir. Elde edilen bilgiler kantitatif olup pratikte hız/zaman grafiği tercih edilmektedir.

2.5.2.5. Power Doppler:

Görüntünün inceleme alanından elde olunan sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturduğu bir Doppler uygulamasıdır. Renkli Doppler US'da görüntüyü oluşturan temel prensip Doppler şifri iken Power Dopplerde Doppler sinyal gücüdür. Kodlama tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir (kırmızı). Sinyallerin gücü bu tek renkte sönük ve parlak tonlar şeklindedir. Yüksek amplitüdümlü sinyaller sarıya doğru açılırken düşük amplitüdümler koyu kırmızı renktedir. Power Doppler Dupleks ve Renkli Doppler uygulamalarından farklı olarak akım yönü ve hız bilgilerini taşımaz.

2.5.3. Dopplerde Akımların Değerlendirilmesi:

Akımların değerlendirilmesi başlıca kalitatif, kantitatif ya da yarı kantitatif ölçümlerle gerçekleştirilmektedir.

Kalitatif: Akımın var olup olmadığı, akımın yönü ve akımın karakteristiğinin değerlendirildiği şekildir.

Kantitatif: Bu tür uygulamada akım hızı ve volümü ölçülebilir. Akım volümü (ml/dk), ortalama hız (cm/sn) ve damarın kesit yüzeyi'nin çarpımı şeklinde formülize edilebilir.

Yarı kantitatif: Yarı kantitatif ölçümler RI, pulsatilite indeksi (PI) ve pik sistolik hız/diyastol sonu hız indeksini kapsamakta; impedansın (akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamı) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Burada;

$RI = \frac{\text{pik sistolik hız} - \text{diyastol sonu hız}}{\text{pik sistolik hız}}$

$PI = \frac{\text{pik sistolik hız} - \text{diyastol sonu hız}}{\text{ortalama hız}}$

formülü ile ifade edilmektedir.

2.5.4. Doppler US'nun Endikasyonları ve Kullanım Alanları:

1-Arteryel perfüzyonun değerlendirilmesi: Transplante böbrekte rejeksiyonun değerlendirilmesi, testis torsiyonun ortaya çıkarılması Dopplerin arteriyal perfüzyonu değerlendirme özelliğinden faydalanılarak gerçekleştirilmektedir.

2- Venöz trombüs araştırılması: Venöz yapılarda, damar içinde normal olarak görülmesi gereken akımın yerine renk kodlaması göstermeyen hipoekojenik-ekojenik yapıların varlığı trombüsü akla getirmektedir.

3- Akım yönünün saptanması: Normal olarak akım yönleri bilinen ve renk kodlaması ya da spektral analizle grafik şeklinde tanımlanan damarlarda tersine akımın varlığı kolaylıkla tespit edilebilir. Bunun en başarılı şekilde uygulandığı alan subkalviyan steal sendromudur.

4- Spektral Doppler analizi ile akım hızı ve şeklinde değişiklik oluşturan patolojilerin saptanması.

5- Doku karakterizasyonun yapılması: Malign tümöral olaylarda, infeksiyöz proseslerde patolojik kanlanmayı tespit etmek mümkündür.

6- Akım volümünün ölçülmesi: Böbrek ve mezenter arterleinde akım ölçümleri ile iskemi gibi patolojik olaylar belirlenebilir.

7- Vasküler yataktaki direnç tespit edilebilir. Böylece obstetrik ultrasonografide, intrauterin gelişim yetersizlikleri veya plasenter yetmezlikler tanınabilir (55).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve method

Çalışma kapsamına, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde transplantasyon yapılmış olan hastalar ile gerek yurt içi gerekse yurt dışı başka merkezlerde transplantasyon yapıldıktan sonra takip için hastanemiz transplantasyon polikliniğine başvuran tüm hastalardan, Ocak 2000- Aralık 2007 tarihleri arasında girişimsel radyoloji ünitemizde renal allograft biyopsisi yapılmış olan hastalar alındı. Hastalara ait veriler dosyalarının incelenmesinden elde edildi. Biyopsi yapılan hastaların yaşı, donör kaynağı, kaç kez transplantasyon yapıldığı, transplantasyon tarihi, biyopsi isteme nedeni, biyopsi tarihi, kaç kez biyopsi yapıldığı, biyopside alınan örneğin yeterli olup olmadığı, biyopsinin patolojik sonucu, biyopsi öncesi ölçülen PTZ süreleri, kreatinin düzeyleri, biyopsi tarihinden 3 gün öncesi veya 3 gün sonrası yapılan Dupleks Doppler US incelemede interlober ve segmenter arterlerde tespit edilen RI değerleri, hastanın kullandığı kalsinörin inhibitör ilaçlar ve kan ilaç düzeyleri, hastada komplikasyon gelişip gelişmediği kaydedildi. US (Sonoline Antares ve Sonoline Elegra, Siemens, Germany) tetkikinde CH4-1, VFX9-4 ve CX5-2 ve 7.5L40 probalar kullanılarak önce gri-skala ardından Renkli ve Dupleks Doppler incelemesi yapıldı. Transplante böbreğin alt, üst ve orta kesiminden interlober ve segmenter arterlerden en az 5 ölçüm yapıp ortalama RI değeri hesaplandı.

Hastalara Alport sendromu, MPGN, IgA nefropatisi, metilmalonik asidemi, medüller kistik hastalık, polikistik böbrek hastalığı, fokal segmental glomerüloskleroz, amiloidoz, renal agenezi, VUR, hipertansiyon, Tip 1 DM, nefrolithiazis gibi hastalıklara sekonder SDBY gelişmesi üzerine renal transplantasyon yapılmıştı.

Biyopsi ateş, ishal, bulantı, kusma gibi semptomları olan ve hematüri, proteinüri, kreatinin yüksekliği gibi renal fonksiyon bozukluğu saptanan hastalara uygulandı.

Hastalarda günde 100 mg aspirin kullanmasına rağmen biyopsi işlemi gerçekleştirildi.

Biyopsi işlemi

Hasta supin pozisyonda yatarken 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 (Resim 7) ve 11 numaralı bistüri ile ciltte kesiyi takiben US klavuzluğunda üst yada alt polden girilerek Ace-cut 18 G/15 cm otomatik biyopsi iğnesi (Resim 8) ile üç kez biyopsi alındı (Resim 9). İlk iki örnek patolojik inceleme için formol bulunan şişe içerisine, üçüncü örnek ise immünfloresan inceleme için petri kutusunda serum fizyolojik ile ıslatılmış gazlı bez üstüne konuldu (Resim 6). 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.



A.

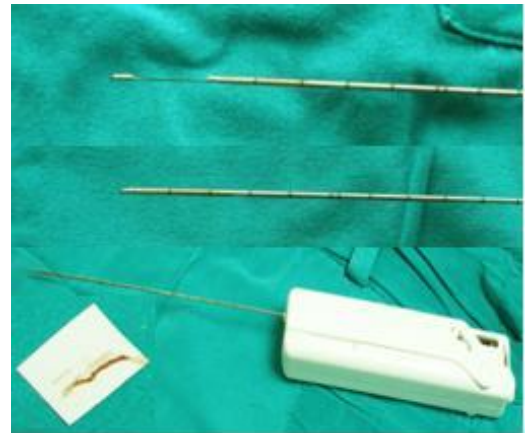


B.

Resim 6 A-B: Renal biyopsi işleminde kullanılan malzemeler (A) ve biyopsi materyalinin patoloji laboratuvarına taşınmasında kullanılan formol şişesi ve petri kutusu (B).



Resim 7: Biyopsi öncesi lokal anestezi uygulaması



Resim 8: Biyopside kullanılan otomatik iğne ve biyopsi örneği.



A.



B.

Resim 9A-B: Sol iliak fossada transplant böbrek korteksinden otomatik iğne ile biyopsi alınması (A,B).

Alınan örnekler patoloji laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarda kesitlere HE, PAS, MS, MT boyamaları yapıldı. Immünfloresan inceleme için ayrılan materyalde ayrı bir seansta IgA, IgM, IgG, C3 ve fibrinojen için antikorlar kullanılarak immünohistokimyasal inceleme yapıldı. Histopatolojik inceleme 1997 Banff sınıflamasına göre yapıldı.

Veriler tüm hastalarda geriye dönük olarak incelenerek;

- Biyopsi sonucu tespit edilen histopatolojik tanılar,
- Biyopsi yapılan hastalarda biyopsi sayısı ile komplikasyon gelişme oranı arasındaki ilişki,
- Biyopside komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler,
- Histopatolojik tanısı akut rejeksiyon, kronik allograft nefropati ve kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan hastalarda RI değerleri arasındaki ilişki,
- Kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi gelişmesi ile ilaç düzeyi arasında ilişki olup olmadığı,
- Grade I, grade II, grade III kronik allograft nefropati saptanan hastalarda kreatinin değeri ve RI değeri arasındaki korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada aritmetik ortalama, standart sapma ve oran temel istatistikleri hesaplandı. İstatistiksel olarak değerlendirme yapmak amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA), Z testi, Fisher exact test, Pearson korelasyon ve Spearman sıra korelasyon katsayıları kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına Ocak 2000- Aralık 2007 tarihleri arasında girişimsel radyoloji ünitemizde renal allograft biyopsisi yapılan 386 hasta alındı. Hastaların 110'u kadın, 286'sı erkekti. Ortalama yaş 37,8 (6-71 yaş arası) olarak bulundu. 386 hastaya toplam 843 biyopsi uygulandı. Hastaların 15'ine 2 kez transplantasyon uygulanmıştı. Bunlardan 10 hastaya 2. transplantasyonundan sonra, 5 hastaya 1. ve 2. transplantasyonundan sonra biyopsi yapıldı. Donör kaynağına göre incelendiğinde 303 canlı, 88 kadavradan transplantasyon yapılmış hastada toplam 391 transplantasyona biyopsi uygulandı. Çalışma kapsamına alınan hastaların donör kaynağına göre demografik özellikleri, transplantasyon ve biyopsi sayıları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışma grubundaki hastaların donör kaynağına göre demografik özellikleri, transplantasyon ve biyopsi sayıları.

	Kadavra	Canlı	Toplam
Hasta Sayısı	87	299	386
Transplantasyon Sayısı*	88	303	391
Biyopsi Sayısı	167	676	843
Cinsiyet			
Kadın	31	79	110
Erkek	56	220	276
Yaş Aralığı	12- 69	6- 71	6- 71
Yaş Ortalaması	37,6	37,9	37,8

* Bazı hastalara iki kez transplantasyon uygulanmıştır.

Biyopsiler transplantasyondan en az 3 gün en çok 9344 gün (25,7 yıl) sonra yapıldı. Bir hastada biyopsi sayısı 1- 9 arasında değişmekteydi. Hastalara uygulanan biyopsi sayıları Tablo 4' te gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastalara uygulanan biyopsi sayıları, biyopsi sonucu ortaya çıkan komplikasyon sayı ve oranları.

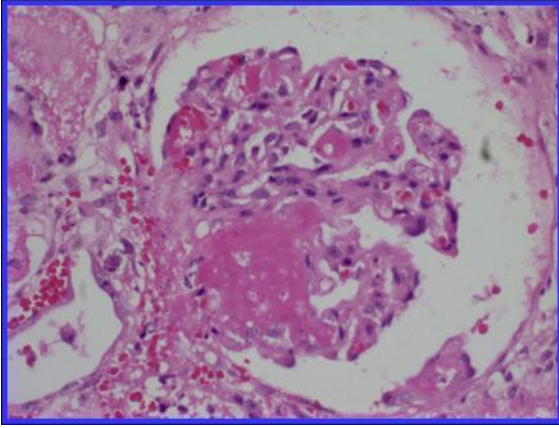
Hasta Sayısı	Biyopsi sayısı	Komplikasyon sayısı	Komplikasyon oranı(%)
166	1	4	2,4
105	2	2	1,9
55	3	11	20,0
31	4	10	32,3
12	5	1	8,3
17	6-9	6	35,3

Biyopsi sayılarına göre biyopsiler arasındaki süre 2 gün ile 2266 gün (75,5 ay) olarak hesaplandı. Alınan biyopsiler patolojik inceleme sonunda yeterli, sınırda yeterli, yetersiz olarak gruplandı. 812 biyopsi yeterli, 27 biyopsi sınırda yeterli ve 6 biyopsi yetersiz bulundu. Biyopsi örneklerinin patolojik incelemede yeterliliği Tablo 5'te gösterilmiştir.

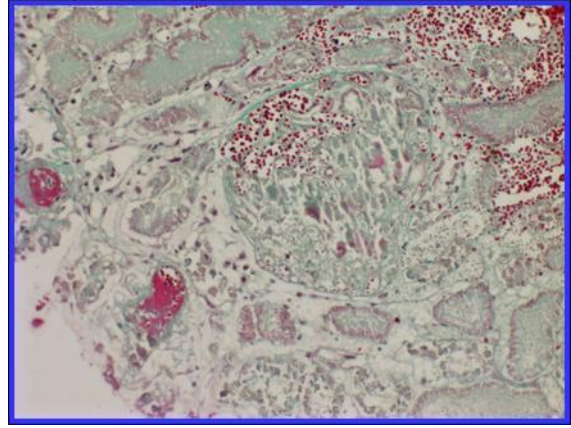
Tablo 5: Biyopsi örneklerinin patolojik incelemede yeterliliği

Biyopsi örnekleri	
Yeterli	10 glomerül ve 2 arter olması
Sınırda yeterli	7 glomerül ve 1 arter olması
Yetersiz	glomerül ve/veya arterin yetersiz olması

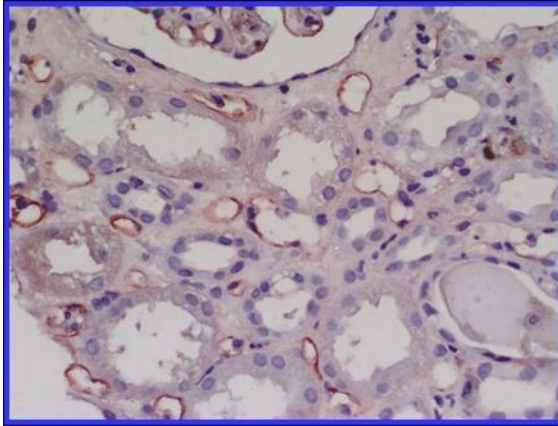
Biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde 12'sinde normal bulgular, 64'ünde nonspesifik değişiklikler, 90'nında border-line değişiklikler (şüpheli akut rejeksiyon), 274'ünde akut rejeksiyon (Resim 10, 11), 246'sında kronik allograft nefropati (KAN)(Resim 12), 7'sinde kronik rejeksiyon (Resim 13), 70'inde transplant glomerülopati, 48'inde De novo glomerülonefrit ve primer hastalığın nüksü, 208'inde tübül epitel zedelenmesi, 61'inde akut tübülointerstisyel nefrit, 4'ünde kronik tübülointerstisyel nefrit, 20'sinde akut tübüler nekroz, 5'inde hemorajik nekroz, 82'inde kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi (Resim 14) ve 19'unda amiloidoz, tüberküloz, viral ve bakteriyel enfeksiyon, lipidozis gibi tanılar saptandı. Biyopsi sonuçlarına göre saptanan histopatolojik tanısı ve biyopsi sayıları Tablo 6'da gösterilmiştir.



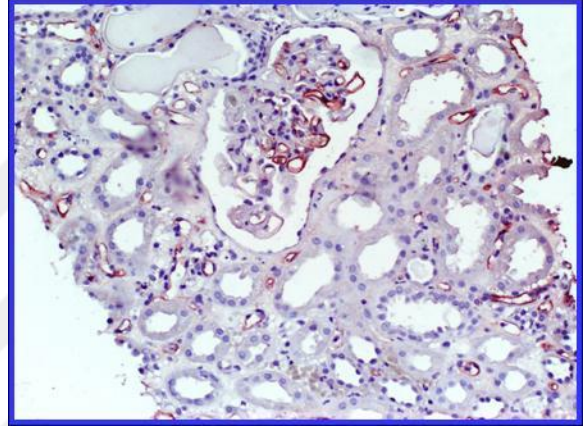
A.



B.

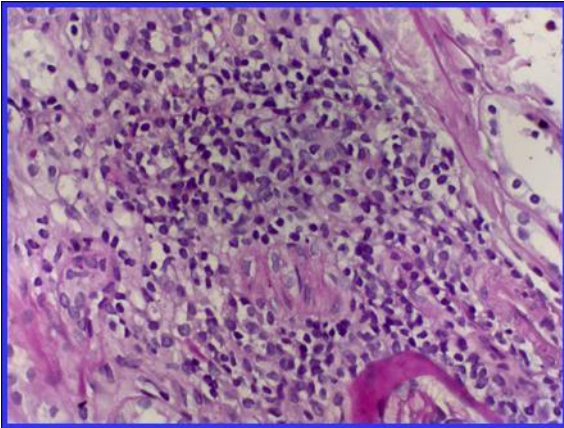


C.

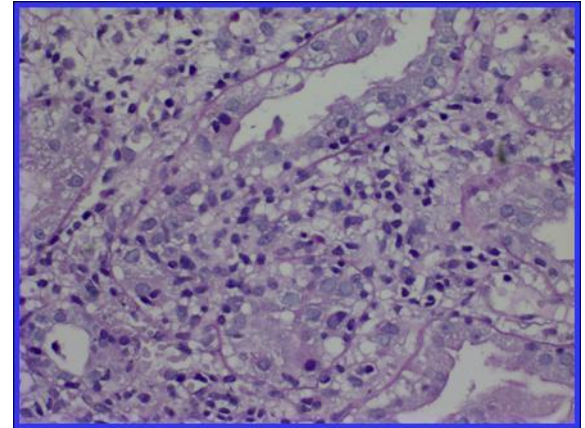


D.

Resim 10 : Antikor aracılı rejeksiyonun histopatolojik bulguları: glomerülde fibrinoid nekroz (A), glomerül ve tübülointerstisyel alanda nekroz (B), peritübüler kapillerlerde diffüz sirküler C4d pozitifliği (C,D).

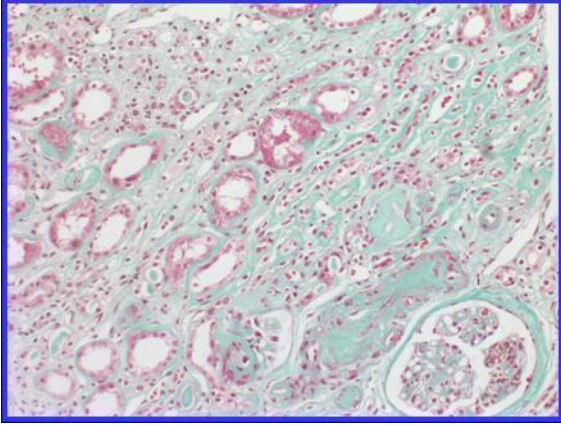


A.

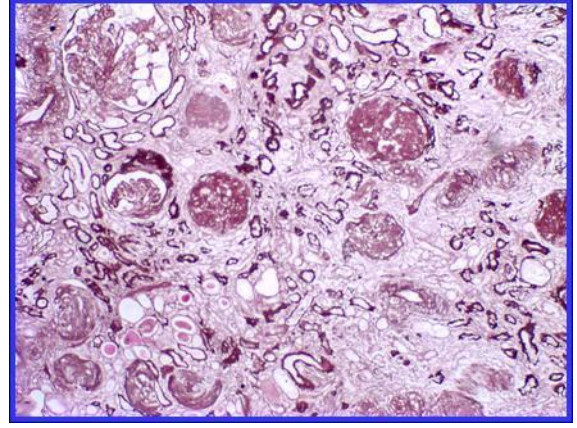


B.

Resim 11: Tip 1A akut rejeksiyonun histopatolojik bulguları: interstisiyel inflamasyon (A), hafif derecede tübülitis (B).

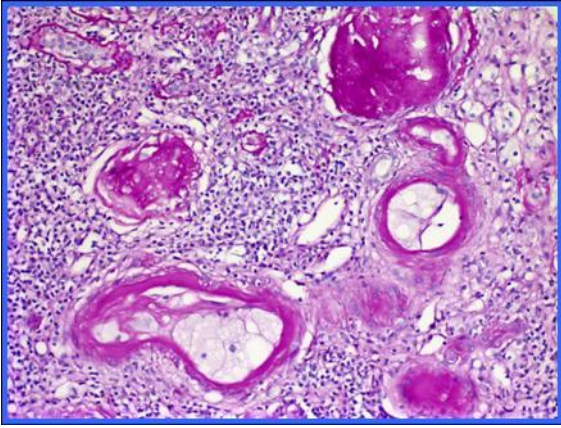


A.

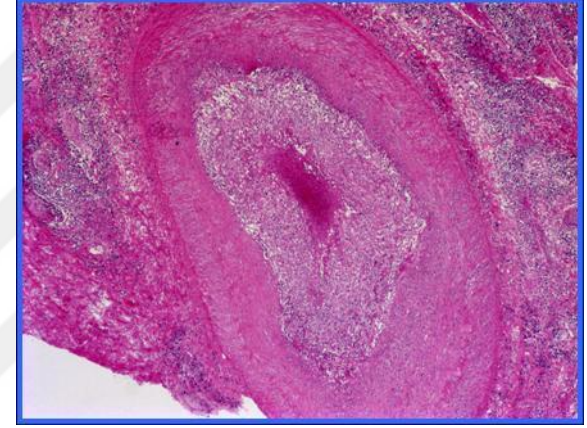


B.

Resim 12: Kronik allograft nefropatisi olan bir hastada şiddetli interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi (A,B)

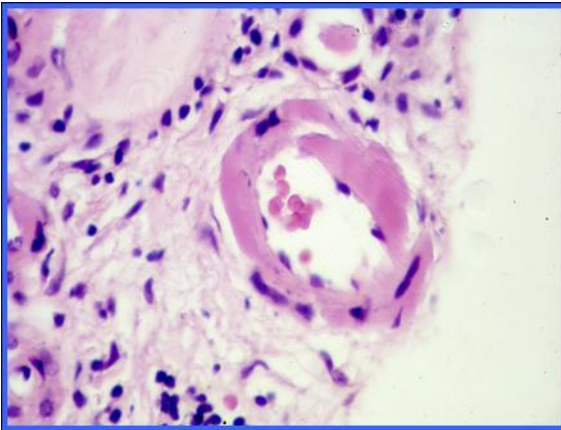


A.

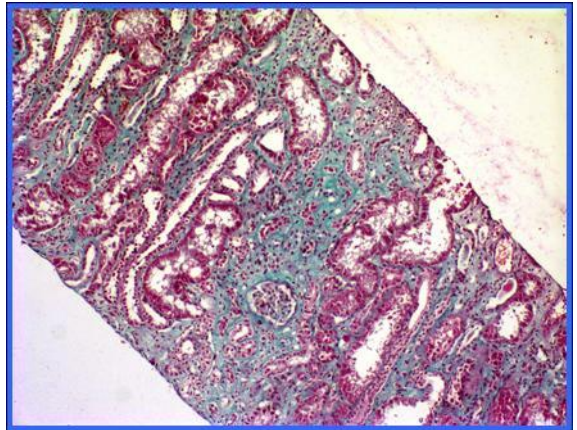


B.

Resim 13: Kronik rejeksiyona özgü damar değişiklikleri (A,B)



A.



B.

Resim 14 : Siklosporin toksisitesi olan bir hastada nodüler hyalen sklerozis (A) ve çizgisel fibrozis (B)

Tablo 6: Hastalarda biyopsi sonucuna göre saptanan histopatolojik tanılar ve biyopsi sayıları

Histopatolojik tanı	Biyopsi sayısı
Normal	12
Nonspesifik değişiklikler	64
Border-line değişiklikler (şüpheli akut rejeksiyon)	90
Akut rejeksiyon	274
Kronik rejeksiyon	7
Kronik allograft nefropati	246
Transplant glomerülopati	70
De novo glomerülonefrit/primer hastalığın nüksü	48
Tubul epitel zedelenmesi	208
Akut tubulointerstisyel nefrit	61
Kronik tubulointerstisyel nefrit	4
Akut tubuler nekroz	20
Hemorajik nekroz	5
Kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi	82
Diğer(amiloidoz,tüberküloz,viral ve bakteriyel enf.,lipidozis)	19
Toplam	1109*

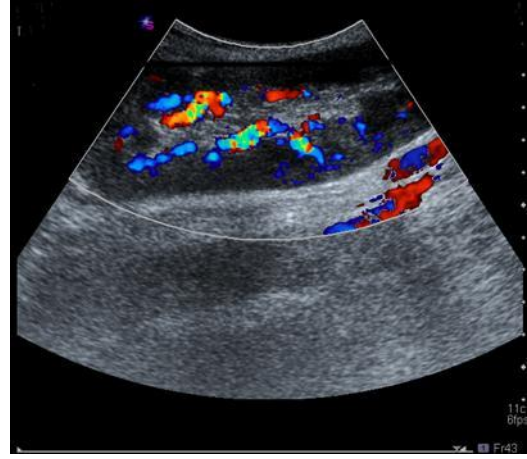
*Bazı hastalarda birden fazla tanı saptanmıştır.

843 biyopsinin 822'sinde kreatinin düzeyi kaydedildi. Kreatinin değeri 0,6-13 MG/DL (normal değer 0,5-1,3 MG/DL) arasında değişmekte olup ortalama kreatinin değeri 2,9 MG/DL hesaplandı.

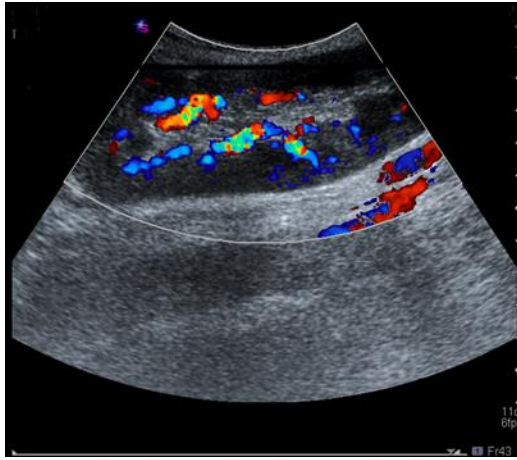
843 biyopsinin 465'inde biyopsi tarihinden önce veya sonraki 3 gün içerisinde renal transplantasyon dupleks Doppler US incelemesi yapıldı (Resim 6). Akut rejeksiyon saptanan 274 biyopsinin 153'ünde, KAN saptanan 246 biyopsinin 137'sinde, kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan 82 biyopsinin 49'unda dupleks Doppler US tetkikinden RI değerleri kaydedildi. Buna göre histopatolojik tanısı akut rejeksiyon, KAN, kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi saptananlarda ortalama RI değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir. % 95 güven düzeyinde RI değerleri açısından Doppler US yapılan üç grup (A: Akut rejeksiyon, K: kronik allograft nefropati, T: Kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi) arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.



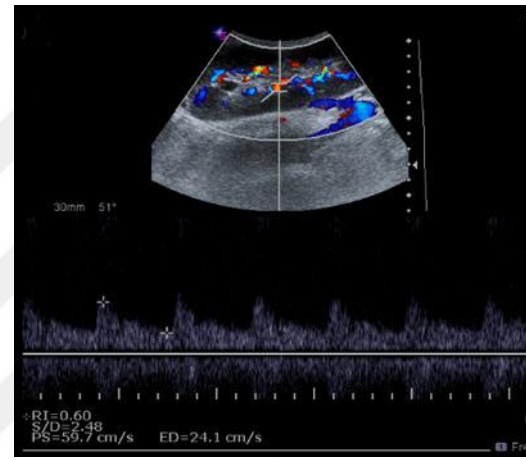
A.



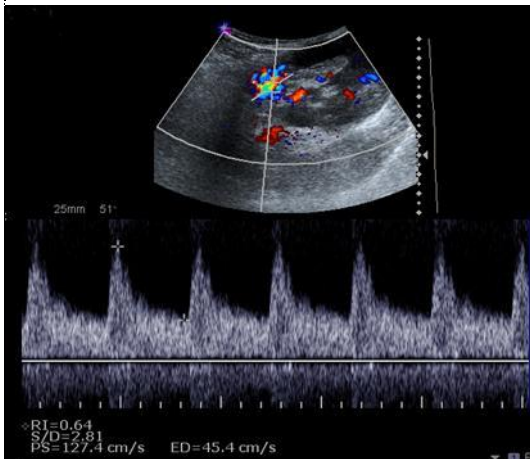
B.



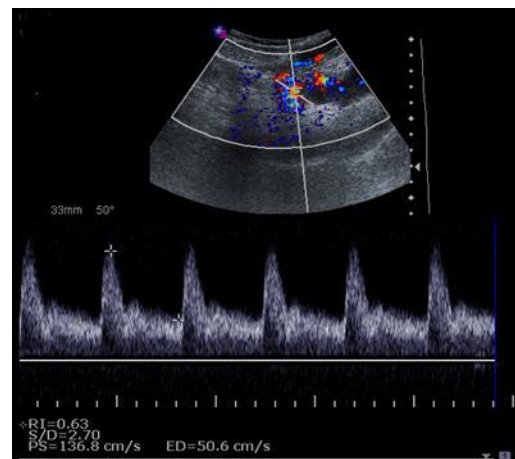
C.



D.

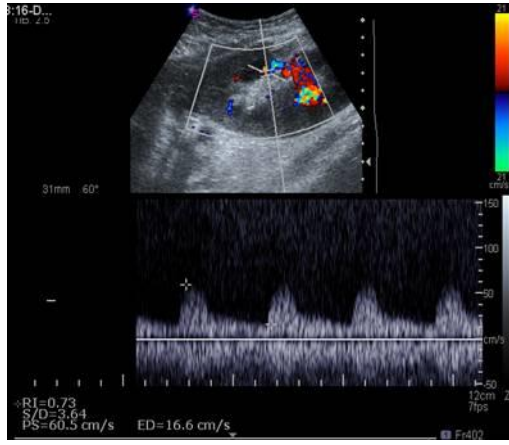


E.

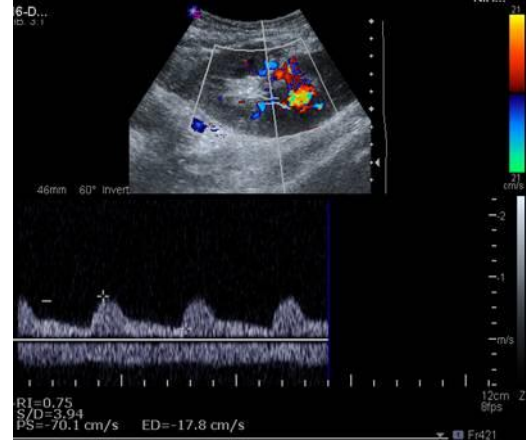


F.

Resim 15: 30 yaşında erkek hastada sağ iliak fossada mevcut renal transplantasyonda US incelemede gri-skala (A), renkli doppler (B), interlobar arterde (C), segmenter arterde (D) ve renal arterde hilus (E) ve orjin (F) düzeyinde ölçülen dupleks doppler görüntülerde düşük rezistanslı akım örnekleri izleniyor.



A.



B.

Resim 16 A-B: 21 yaşında kadın hastada sol iliak fossada transplant böbrekte dupleks doppler incelemede yüksek rezistanslı akım örnekleri (A, B).

Tablo 7: Akut rejeksiyon, kronik allograft nefropati, kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi saptanan hastalardaki ortalama RI değerleri.

Değişken	Grup	Ortalama	Standart sapma
RI	A	0,6883	0,0942
	K	0,6712	0,0625
	T	0,6600	0,0689

(Brown-Forsythe F=2,162, p-değeri: 0,119)

RI normal değeri 0.70 olarak kabul edilerek RI değeri 0,70'in altında olanlar ile 0,70 ve üzerinde olanlarda Doppler yapılan gruplar (A, K ve T) arasında ilişki olup olmadığı incelendi. A, K ve T gruplarında RI değeri 0,70'in altında ve 0,70 ve üzerinde olan hasta sayıları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: A, K ve T gruplarında RI değeri 0,70'in altında ve 0,70 ve üzerinde olan hasta sayıları

	Doppler US Uygulanan Gruplar			
RI Değerleri	A	K	T	Toplam
RI<0,70	65	53	21	139
RI>=0,70	40	30	7	77
Toplam	105	83	28	216

Ki-kare değeri=1,667, p-değeri=0,435; Cramer V= 0,088, p-değeri=0,435

%95 güven düzeyinde $RI < 0,70$ ve $RI \geq 0,70$ değerleri ile doppler yapılan A, K ve T grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cramer V katsayısının da düşük olması bunun bir göstergesidir.

Grade I KAN saptanan 46, grade II KAN saptanan 37 ve grade III KAN saptanan 7 biyopside kreatinin değeri ve RI değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildi.

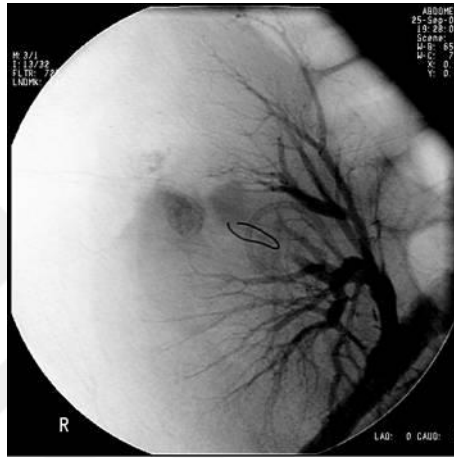
Grade I KAN biyopsisinde Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak kreatinin ve RI değerleri arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($r_s = 0,351$; $p = 0,017$),

Grade II KAN biyopsisinde Pearson korelasyon katsayısı kreatinin ve RI değerleri arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ($r = 0,413$; $p = 0,011$),

Grade III KAN biyopsisinde Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak kreatinin ve RI değerleri arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki ($r_s = 0,487$; $p = 0,268$) olduğu görüldü.

Biyopsi sonrası komplikasyon olarak 40 hastada hematüri (4'ünde makroskopik, 36'sında mikroskopik), 6 hastada perirenal hematoma, 1 hastada A-V fistül tespit edildi. Makroskopik hematüri gelişen hastaların hiçbirinde kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmadı. Hastalarımızdan hiç birinde graft kaybı olmadı.

Olgu 1: 26 yaşında erkek hastada sağ iliak fossada renal transplant biyopsi sonrası takipte Hb düşüklüğü saptanması üzerine abdominal BT çekildi. Retroperitoneal hematoma izlenen hastaya 4 ünite eritosit süspansiyonu (ES) verilmesine rağmen Hb düşmesi üzerine hasta girişimsel anjiyografi ünitesine alındı. Yapılan pelvik ve renal transplant anjiyografide sağ eksternal iliak artere anastomoze transplant renal arterin orta kesime giden interlober dalından kontrast madde ekstravazasyonu izlendi. Bunun üzerine 1 adet mikrocoil ile embolize edildi. Embolizasyon sonrası ekstravazasyonun devam etmesi üzerine histoakril-lipiodol karşımı verilerek arter tamamen embolize edildi (Resim 17 A-E).



Resim 17 A-B-C: 26 yaşında erkek hastada ön-arka renal transplant anjiogramda sağ iliak fossada interlobar arterden kontrast madde ekstravazasyonu (A-B) ve mikroköil ile embolizasyonu (C) izleniyor.



Resim 17 D-E: Aynı hastada daha sonra kontrol amaçlı alınan aksiyel planda prekontrast ve portal faz abdominal BT görüntülerde sağ iliak fossada anjiografi işlemi sırasında uygulanan köil embolizasyon materyali ve lipiodol izleniyor.

Olgu 2: 25 yaşında kadın hastada sol iliak fossada transplant böbrek biyopsisi sonrası Hb düşüklüğü saptanan hastada yapılan abdominal BT incelemede transplant böbrek medial komşuluğunda perirenal hematoma alanları izlendi (Resim 18 A-B). Takipte hematoma alanları gerileyen hastaya 6 ay sonra US incelemede A-V fistül şüphesi nedeniyle yapılan renal transplant anjiyografide sol internal iliak arter kateterize edilerek kontrast madde verildi. Arterial fazda alınan görüntülerde transplant böbrek alt pol dalında doluş gösteren A-V fistül izlendi. Mikrokaterler vasıtasıyla multipl koiller ile embolize edildi. İşlem sonrası alınan arterial ve parankimal fazlarda A-V fistül doluşu saptanmadı (Resim 18 C-F).

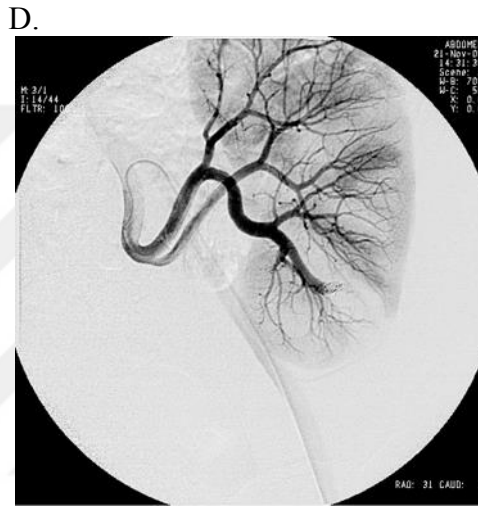


A.



B.

Resim 18 A-B: 25 yaşında kadın hastada biyopsi sonrası çekilen aksiyel planda portal ve geç faz abdominal BT görüntülerde sol iliak fossada transplant böbreğin medial komşuluğunda hematoma alanları ve toplayıcı sistem içerisinde double-J stente ait görünüm izleniyor.



E. F.
Resim 18 C-D-E-F: Aynı hastada 1 yıl sonra yapılan renal anjiogramında sol iliak fossada transplant böbreğin alt polünde renal arter ile renal ven arasında A-V fistül görünümü izleniyor (C-D). Koil ile embolizasyonu (E) takiben elde olunan renal anjiogramda A-V fistülün dolmadığı (F) görülüyor.

Olgu 3: 53 yaşında kadın hastada sol iliak fossada transplant böbrekten biyopsi sonrası sol alt kadranda ağrı ve Hb düşmesi sonucu çekilen abdominal BT incelemede transplant böbrek etrafında subkapsüler hematoma izlendi. Böbrek alt polünde parankim içerisinde laserasyon tarzında defekt görünümü ve bu defektten aktif kanama ile uyumlu kontrast madde ekstravazasyonu izlendi (Resim 19 A-D). Daha sonra cerrahlar tarafından yapılan eksplorasyonda böbrek parankiminde 3 adet laserasyon görüldü. Surgicell sarılı gaz iyodoformla packing uygulandı. Hastaya 2 ünite ES ve 1 ünite taze donmuş plazma (TDP) verildi.



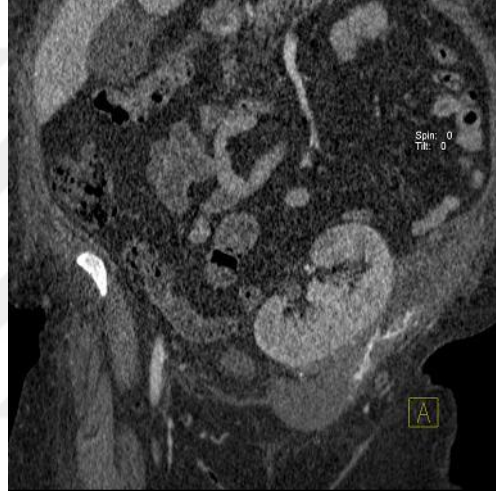
A.



B.



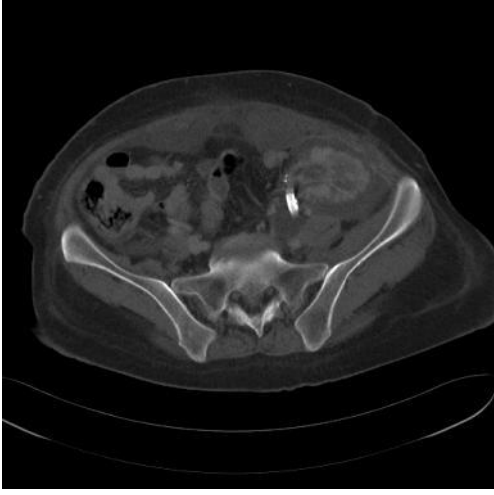
C.



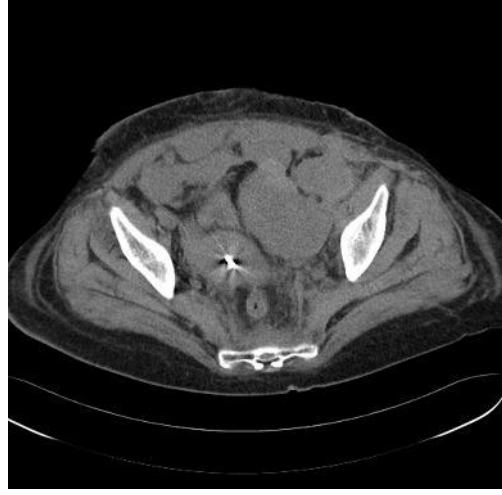
D.

Resim 19A-B-C-D: 53 yaşında kadın hastada aksiyel planda prekontrast, portal ve geç fazda alınan ve koronal planda rekonstrükte edilen abdominal BT görüntülerde sol iliak fossada transplant böbreğin periferinde subkapsüler hematoma (A), alt polünden aktif kontrast madde ekstrevasyonu (B, D) ve bu kesimde laserasyon (C) izleniyor.

Olgu 4: 35 yaşında kadın hastada renal transplant biyopsi sonrası takiplerinde Hb düşüklüğü saptanması üzerine yapılan abdominal US tetkikinde sol iliak fossada transplant böbrekte perirenal hematoma görüldü. Çekilen abdominal BT tetkikinde transplant böbrek posteriomedialinden pelvise doğru uzanan hematoma ve aktif kanama ile uyumlu kontrast madde ekstrevasyonu izlendi (Resim 20 A-C). Hasta 400 ünite/saat heparin infüzyonu alan hastanın heparin infüzyonu durduruldu. 4 ünite TDP ve 2 ünite ES verildi. Daha sonra operasyona alınıp hematomu boşaltıldı.



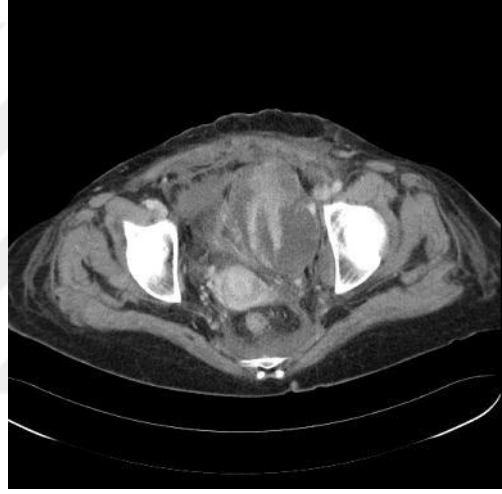
A.



B.



C.



D.

Resim 20 A-B-C: 35 yaşında kadın hastada abdominal BT incelemede prekontrast görüntüde sol iliak fossada transplant böbrekte renal arterde stent (A) ve pelviste hematoma (B) ve portal fazda alınan görüntülerde pelvisteki hematoma içine aktif kanama ile uyumlu kontrast madde ekstravazasyonu (C-D) izleniyor.

Olgu 5: 42 yaşında erkek hastada transplant böbrek biyopsisi sonrası takipte sağ alt kadranda ağrı şikayeti ve Hb düşüklüğü saptandı. Çekilen abdominal BT tetkikinde sağ iliak fossada transplant böbrekte posteriorda parankimal defekt ile retroperitoneal mesafeye, pelvise uzanan hematoma ve aktif kanama ile uyumlu kontrast madde ekstravazasyonu izlendi (Resim 21). Bunun üzerine hastaya 3 ünite TDP verildi. Operasyona alınıp hemtomu boşaltıldı.



Resim 21: 42 yaşında erkek hastada sağ iliak fossada portal fazda alınan abdominal BT incelemesinde aktif kanamayı gösteren kontrast madde ekstrevasyonu izleniyor.

Olgu 6: 56 yaşında erkek hastada transplant böbrek biyopsisi sonrası yapılan Doppler US incelemede sol iliak fossada mevcut böbrek lateral komşuluğunda hematoma görülmesi üzerine girişimsel radyoloji ünitemizde hematoma 14 F drenaj kateteri yerleştirildi. Daha sonra kontrol amaçlı çekilen abdominal BT incelemede sol iliak fossada transplant böbrek lateral komşuluğunda hematoma ve içerisinde drenaj kateteri izlendi (Resim 22).



Resim 22: 56 yaşında erkek hastada portal faz abdominal BT incelemede sol iliak fossada transplant böbrek lateral komşuluğunda hematoma ve içerisinde drenaj kateterine ait görünüm izleniyor.

Komplikasyon gelişen hastalarda cinsiyet, donör kaynağı, alıcı yaşı, örnek yeterliliği ve PTZ değerine ilişkin ayrı ayrı oran karşılaştırma sonuçları Tablo 9’da özetlenmiştir. %95

güven düzeyinde tüm karşılaştırmalar için oranlar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

Tablo 9: Komplikasyon gelişen hastalarda cinsiyet, donör kaynağı, alıcı yaşı, örnek yeterliliği ve PTZ değerine ilişkin oran karşılaştırmaları.

	Biyopsi sayısı	Komplikasyon sayısı	Komplikasyon oranı (%)	p-değeri
Cinsiyet				0,7414
Kadın	222	12	5,4	
Erkek	621	37	6,0	
Donör kaynağı				0,6966
Kadavra	167	8	4,8	
Canlı	676	28	4,1	
Alıcı yaşı				0,0658
18 y<	12	2	16,7	
18 y≥	831	41	4,9	
Örnek yeterliliği				
Yeterli ⁽¹⁾	810	41	5,1	0,1802 ^(1 -2)
Sınırdan yeterli ⁽²⁾	27	3	11,1	0,3954 ^(2 -3)
Yetersiz ⁽³⁾	6	0	0,0	0,5686 ^(1 -3)
PTZ değeri				0,516
15 sn <	610	35	5,7	
15 sn ≥	118	5	4,2	

Biyopsilerin 82'sinde kalsinörin inhibitör ilaç toksisitesi saptandı. Bu biyopsilerin 52'sinde kalsinörin inhibitör ilacı olarak siklosporin, 30'unda takrolimus kullanılmıştı. Hastalarda biyopsi sırasında tespit edilen siklosporin düzeyi 65-800 NG/ML (normal değer 100-400 NG/ML) ve ortalama 254,3 NG/ML, takrolimus düzeyi 5-32 NG/ML (normal değer 5-20 NG/ML) ve ortalama 12,2 NG/ML ölçüldü. Kalsinörin inhibitör ilaç kullananlarda ilaç düzeyinin akut veya kronik toksisite gelişmesi üzerine etkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

%95 güven düzeyinde ilacın düşük veya yüksek olması ile toksisite gelişmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 10: Kalsinörin inhibitör ilaç kullananlarda ilaç düzeyinin akut veya kronik toksisite gelişmesine etkisi

Kalsinörin inhibitör ilaç kullanan hasta sayısı

Kalsinörin İnhibitör İlaç Düzeyi	Siklosporin (ST)	Takrolimus (TT)	Toplam
Düşük (ST<400, TT<20)	49 %94,2	26 %86,7	75
Yüksek (ST≥400, TT≥20)	3 %5,8	4 %13,3	7
Toplam	52	30	82

Fisher exact test p-değeri=0.253

5. TARTIŞMA

Renal allograft patolojilerini incelemede en objektif verilerin elde edileceği yöntem biyopsi ile yapılan histopatolojik incelemelerdir (56-59). Dolayısıyla allograft biyopsisi, günümüzde allograft disfonksiyonlarını incelemede başvuru en güvenilir yöntemdir. İnvaziv bir yöntem olmasına karşın bu denli yüksek oranda uygulanmasının nedeni bu yönteme alternatif bir fizik muayene ya da laboratuvar tetkikinin olmamasıdır. Gerek klinik bulgular, gerekse diğer laboratuvar bulgular tanıya ulaşmada çok yararlı olsalar dahi biyopsinin vereceği değerdeki bilgileri sağlamada yetersiz kalırlar. Özellikle ultrasonografik Doppler incelemeleri ve sintigrafik tetkikler graft disfonksiyonları konusunda değerli bilgiler vermekle birlikte nonspesifik oluşları nedeni ile biyopsi verilerinin yerine geçemezler.

Non-invaziv metodlardan periferik T hücrelerinin, lenfosit aktivasyon markerlerinin, serum ve idrar sitokin düzeylerinin incelenmesi ve invazif yöntemlerden de ince iğne aspirasyonu ve monoklonal antikor tekniği ile yapılan tetkikler renal allograft disfonksiyonların tanısını da kullanılsa bile biyopsinin yerini alamamıştır (21,56,60,61). Bu nedenle, özellikle allograft disfonksiyonlarında biyopsi ve histopatolojik inceleme altın standart olarak kabul edilmiştir. Biyopsi ile klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile graftın durumu en iyi şekilde anlaşılmış, ayırıcı tanısı klinik bulgularla çok zor olan bazı patolojiler aydınlatılmış olur. Örneğin klinik incelemelerle aynı bulguları verebilen ancak tedavi yaklaşımları tamamen farklı olan CycA toksisitesi ve akut rejeksiyon gibi patolojileri ayırma olanağını ve graft survisini tahmin etme olasılığını da allograft biyopsisi sağlayacaktır (62,63).

Transplante böbrek iliak fossada abdominal kasların altında lokalize olduğundan perkütan biyopsi işlemine uygundur. US klavuzluğunda uygulanması biyopsi başarısını arttırmaktadır (64). Çalışmamızda biyopsi sonucu histopatolojik olarak yeterli dokuya ulaşma oranının tatmin edici olduğu görüldü. 843 biyopsinin 6'sında yetersiz materyal geldi. 27 sınırda yeterli materyal ile tanı konulabildiğinden biyopsi tekrarı yapılmadı. Başarı oranımız % 99,3 olarak hesaplandı. Bazı serilerde de bizimkine benzer oranlar raporlanmıştır (1,65). Biyopsinin US klavuzluğunda yapılması hem etkin doku alınmasında hem de komplikasyon riskinin az olmasında etkili oldu. Bazı çalışmalarda özellikle tedavi edilebilecek rejeksiyon olgularındaki yanlış negatif sonuçların iki kez

ponksiyon yapıp iki örnek alınmasıyla % 10,5'dan % 1'e kadar düştüğü de gösterilmiştir (66).

Histopatolojik incelemenin sınıflandırılması son yıllarda çok çalışılan ve nefropatologlar tarafından belirgin bir standardizasyona gidilmesini amaçlayan Banff sınıflamasına göre yapıldı (49,50,67). Günümüzde allograft disfonksiyonları için yapılan biyopsilerin subjektif olarak değerlendirilmesi, özellikle çok merkezli çalışmalarda, yeni geliştirilen immünosupresif tedavilerinin araştırılmasında büyük sorun yaratmaktadır. Bu nedenle Kanada'nın Banff kentinde 1993 yılında düzenlenen bir toplantıda standardizasyona gidilmesi gereği duyuldu. Takip eden yıllarda tekrar düzenlenen Banff sınıflaması en son 2005 yılında yayınlandı (50). Bizim çalışmamız 2000-2007 yıllarında yapılmış biyopsileri kapsadığından 1997 Banff sınıflaması kullanıldı (49). Özellikle allograft disfonksiyonu incelemelerinde tüm histopatolojik komponentlerin ayrıntılı olarak kodlandığı ve derecelendiği bu sınıflamanın klinik çalışmalar için bir avantaj oluşturduğuna inanılmaktadır (57). Banff sınıflamasına göre daha basit olan Colvin ve arkadaşlarınca tanımlanan sınıflamada renal allograft histopatolojik inceleme için kullanılabilir (57).

Serimizdeki biyopsi sayısının oldukça fazla olması dikkat çekiciydi. Gelişen görüntüleme yöntemleriyle komplikasyon riskleri de ihmal edilebilecek düzeylere indiği için transplantasyonlu hastalarda biyopsi endikasyonları oldukça genişletilmeye başlanmıştır. Hatta ilerideki graft sürvisini belirlemek yada subklinik seyreden akut rejeksiyon ataklarını yakalamak amacıyla belirli zamanlarda protokol biyopsileri önerilmeye başlanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle erken dönemde yapılacak protokol biyopsilerinin graft sürvisine olumsuz etki edebilecek ve laboratuvar bulgularına yansımayan subklinik rejeksiyon ataklarını belirlemede faydalı olacağı gösterilmiştir (25, 68,69,70,71). Mao ve arkadaşları çalışmalarında posttransplant 1 ayda uygulanan protokol biyopsisinin uzun dönem graft sürvisi için bir risk faktörü olan patolojileri saptamada ve graft sürvisini tahmin etmede önemli klinik bilgiler sağladığı vurgulanmıştır (72). Belki bu yaklaşım çok invazif sayılabilir. Ancak gerçek endikasyon varlığında biyopsi verilerinin hasta ve graft sürvisine etki edebilecek önemli bilgileri sağladığını unutmamak gerekir. Çalışmamızda allograft fonksiyonlarına ilişkin sorunu olmayan hastalara biyopsi yapılmadı.

Perkütan böbrek biyopsileri 14 G, 16 G veya 18 G, otomatik veya yarı otomatik iğneler kullanılarak yapılabilir. Yapılan bir çalışmada üç farklı kalınlıktaki iğnenin renal allograft biyopside güvenle kullanılabileceği ve yeterli doku örneği açısından farklılık olmadığı bildirilmiş ve 14 G iğne ile biyopsi yapılanlarda ağrı şikayeti daha fazla bulunmuştur (73). Diğer bir çalışmada US klavuzluğunda 18 G iğne ile US klavuzluğu olmadan 14 G iğne ile yapılan biyopsiler komplikasyon ve doku örnek yeterliliği açısından karşılaştırılmış ve belirgin farklılık olmadığı görülmüştür (74). 18 G iğnenin 14 G iğneye göre daha güvenilir olduğunu söyleyen çalışmalarda vardır (75). Boyvat ve arkadaşları, 18 G Ace-cut otomatik iğne ve 14 G tru-cut iğne ile yapılan biyopsi tekniklerini karşılaştırdıkları bir çalışmalarında 14 G'e kıyasla 18 G iğne ile yeterli doku örneği elde ettiklerini ve daha az komplikasyon olduğunu saptamışlardır (76). Yine US klavuzluğunda 14 G iğne ile biyopsi uygulanan 514 hastada yapılan bir çalışmada yeterli doku örneği elde edilmiş ve ciddi komplikasyonlar için riskin az olduğu söylenmiştir (77). Bizim çalışmamızda da 18 G Ace-cut otomatik iğne kullanıldı ve yeterli doku örneği elde etmede ve komplikasyon oranının düşük olması bakımından oldukça başarılıydı.

Biyopsi komplikasyonu olarak hematüri, perirenal hematoma, A-V fitül, pseudoanevrizma, arteriokalisiel fistül ve graft kaybı görülebilir (26,31,34). Nativ böbrek biyopsilerinden sonra değişik derecelerde asemptomatik mikroskopik hematüri görülme oranı % 100 dür (78). Bu nedenle renal ponksiyonun doğal sonucu olduğundan komplikasyon olarak pek kabul edilmez. Geçici makroskopik hematüriler görülebilir ve sıklıkla kendiliğinden geriler (64,79,80). Ancak nadiren kan transfüzyonu gerektirebilir. Gros hematüri gelişme sıklığı transplant ve nativ böbrekte % 5-7 oranlarda bulunmuştur (62,79). Makroskopik hematüri gelişen 4 hastamızda kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmadı, hematüriler kendiliğinden geriledi. Renal transplantasyondan sonra açık biyopsi uygulayanlarda vardır. Ancak komplikasyon oranları perkütan yapılan biyopsi işlemine göre oldukça yüksek bulunmuştur (81,82). Bunun aksine Duman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 0. saatte 14 G tru-cut iğne ile yapılan biyopsilerde az sayıda ve kendini sınırlayan komplikasyonlar saptamışlardır (83).

Komplikasyon gelişen hastalara bakıldığında yaşı 18'den küçük yada büyük olması, donör kaynağının kadavra yada canlı olması, PTZ değerinin normalden yüksek yada düşük olması, doku örneğinin yeterli yada yetersiz elde edilmesi arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Wilzeck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada biyopsinin

transplantasyondan sonra erken yada geç dönemde yapılmasının, böbrek fonksiyonun iyi yada kötü olmasının komplikasyon açısından farklılık oluşturmadığı görülmüştür (1). Zıt olarak akut vasküler rejeksiyon saptanan olgularda kanama komplikasyon riski daha fazla bulunmuştur. Bunun daha çok transplantta inflamatuvar vasküler değişikliklerin yol açtığı damar fragilitesine bağlı olduğu düşünülmüştür (1). Bizim çalışmamızda da hematoma gelişen hastaların 2'sinde akut rejeksiyon, 1'inde border-line değişiklikler, 1'inde akut kalsinörin inhibitör toksisitesi, 2'sinde tübül epitel zedelenmesi tespit edilmişti. Renal iğne biyopsilerinden sonra sık görülen bir diğer komplikasyon A-V fistüldür ve çoğu travmatik fistüller spontan olarak 1 ila 18 ayda kapanırlar (79). Bizim hastalarımızdan birinde biyopsiden 6 ay sonra transplant böbrek alt polünde A-V fistül tespit edildi ve koil embolizasyon tedavisi uygulandı. Graft kaybı görülebilecek major komplikasyonlardan biridir. Wilzeck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada görülen aşırı kanamaya bağlı graft kayıplarının nedenleri şöyle sıralanmıştır; akut vasküler rejeksiyon olması, ciddi hematüri nedeni olarak renal ven trombozu saptanması, böbreğe sadece korteks değil medullayıda içerecek şekilde derin ve fazla sayıda penetrasyon yapılması (1).

Çalışmamızda komplikasyon olarak mortalite ve graft kaybının hiç görülmemiş olması ve major komplikasyon olarak sadece 6 biyopside perirenal hematoma ve 1 biyopside A-V fistül görülmesi girişim riskinin oldukça düşük olduğunu kanıtlıydı. Literatürdeki geniş biyopsi serilerinde de komplikasyon sıklığı olarak serimize benzer şekilde düşük rakamlar bildirilmiştir. Örneğin, 1129 ve 1390 biyopsiyi içeren iki büyük seride mortalitenin hiç olmaması ve graft kaybının da yalnızca % 0,3 ve % 0,4 olarak bildirilmesi dikkat çekicidir (1,84). Yine 1421 biyopsi girişimini içeren bir seride de hiç graft ya da hasta kaybı yayınlanmamıştır (85).

Ultrasonografi renal allograft disfonksiyonlu hastalarda uygulanan, böbrek boyut değişikliklerini, peri-graft kolleksiyonlarını (lenfome, ürino, hematoma), toplayıcı sistem dilatasyonlarını gösteren, ucuz ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Renkli Doppler US, renal transplantta vasküler komplikasyonları göstermede etkindir. İntrarenal A-V fistül, pseudoanevrizma, arteriyel ve venöz tromboz ve stenoz renkli Doppler US ile ayırt edilebilir. Dupleks Doppler US ile sistolik ve diastolik hızlar ölçülerek RI ve PI hesaplanabilir ve renal allograft disfonksiyonları tespitinde kullanılan bir parametredir (86, 87,88). Ayrıca akut allograft rejeksiyonun erken teşhisi için önemli bilgiler verir. Normal renal allograft arteriyel Doppler sinyalinde sürekli ileri diastolik akım ve düşük

renovasküler direnç görülür. Akut rejeksiyonda, interstisyel ödem nedeniyle interstisyel basınç artar, intrarenal kan akımı ve diastolik perfüzyon azalır. Diastolik perfüzyon bozulduğunda RI ve PI değerleri yükselir. RI ve PI yüksek hastalarda klinik olarak akut rejeksiyondan şüphelenilir (89). Ancak yüksek rezistanslı akımlar bir klinik antite için spesifik değildir. Periferik arterlerin daralmasının neden olduğu periferik vasküler rezistans artışı RI'yı arttırabilir. Akut tübüler nekroz ve direkt vazokonstriksiyon gibi intrarenal interstisyel basıncı arttıran nedenlerde de RI artabilir (90). CycA glomerüllerin proksimal afferent arteriollerde konstriksiyon oluşturup glomerüler filtrasyon oranında ve renal plazma akımında akut düşmeye neden olur (91). CycA'nın indüklediği vazokonstriksiyonda bazı mediatörlerin aracılık ettiği düşünülüyor. Bu mediatörler; tromboksan A2, vazodilatatör prostaglandinler, endotelin, anjiotensin II, trombositlerden salınan büyüme faktörü ve adrenarjik sinir sensitivitesinde oluşan değişikliklerdir (92,93). CycA alımı ile oluşturduğu vazokonstriksiyon nedeniyle RI artar. Heine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stabil renal transplant hastalarında CycA'nın serum düzeyi ile RI'da yükselme saptanmamıştır (94). Bazı çalışmalarda RI yüksekliğinin akut tübüler nekroz, CycA toksisitesi ve akut rejeksiyon gibi allograft disfonksiyon nedeni için spesifik olmadığı bulunmuştur (95-98). Dupont ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada akut rejeksiyon tanısına dupleks Doppler US ile RI ölçmenin katkısı olmadığını bulmuşlardır (99). Benzer şekilde Kelcz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RI ölçümünün akut rejeksiyon tanısında sensitif ve spesifik olmadığı ancak yüksek RI değerleri ile korele olduğunu saptamışlardır (100). Bunların aksine Buckley ve arkadaşları akut vasküler rejeksiyonun akut CycA toksisitesinden ve akut hücresel rejeksiyondan dupleks Doppler ile ayırtetmede faydalı olduğunu bulmuşlardır (101). Biz çalışmamızda akut rejeksiyon, KAN ve kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan hastalarda ortalama RI değerlerini 0,70'in altında bulduk. Her üç grupta da RI değeri 0,70'in altında olanlar çoğunlukta idi. RI değeri renal allograft patolojiyi teşhis etmede yararlı bilgi sağlamadı.

RI ve diğer Doppler parametreleri tek başına renal disfonksiyon nedenlerini saptamada yetersiz kalmaktadır. RI'yı etkileyen nedenler kan biyokimyasal değerlerindeki etkilemektedir. Pratikte en çok kullanılan biyokimyasal parametre kan kreatinin düzeyidir. Arda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada renal allograft disfonksiyonlarının tanı ve izleminde serum kreatinin düzeyinin 1.6 mg/dl ile RI=0,70'nin üzerinde belirlenmesi durumunda zaman kaybetmeden renal biyopsinin yapılması ve biyopsi sonucuna göre tedaviye başlamanın yararlı olacağı kanısına varılmıştır (102). Chiang ve arkadaşları renal

transplant fonksiyonu gösteren parametrelerden olan kreatinin klirensi ile RI arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur (103).

Çalışmamızda en fazla saptanan histopatolojik tanılardan biri KAN'dı. KAN arter, interstisyum, tübül ve glomerüllerde kronik değişikliklerle karakterize bir histopatolojidir. Transplant böbrekte KAN gelişmesi progresif fonksiyon kaybı ve ilerde graft kaybı ile ilişkilidir. Renal transplantın takiplerinde dupleks Doppler ile RI değerinin yüksek bulunması KAN gelişmesinin habercisi olabilir (104). Ancak bizim çalışmamızda histopatolojisi KAN saptananların büyük bir kısmında RI değeri 0, 70'in altındaydı. Grade I ve II KAN gruplarında RI değerleri ile kreatinin arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı, grade III KAN grubunda ise aynı yönde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir ilişki saptandı.

Renal allograftta immünsupresif tedavide kullanılan kalsinörin inhibitörleri CycA ve takrolimustur. Kalsinörin inhibitör ilaçlar nefrotoksiktir (105) ve akut veya kronik toksisiteye neden olabilirler. Toksisiteyle ilaç düzeyinin ilişkili olduğu, KAN'a ve ilerde graft kaybına yol açabileceğini söyleyen çalışmalar da vardır (106). Çalışmamızda takrolimus ve CycA kullanan gruplarda akut ve kronik toksisite gelişmesi ile ilaç düzeyi arasında bir ilişki olmadığı görüldü. Hastalarda ilaç düzeyi normalken bile histopatolojik olarak toksisite bulguları izlendi.

Çalışmamızın sınırlılıkları geriye dönük uygulanması ve hastaların her biyopsisinden sonra dupleks Doppler inceleme yapılamamış olmasıydı.

6. SONUÇ:

Girişimsel radyoloji ünitemizce son 7 yıl içinde yapılmış bulunan renal allograft biyopsilerinin histopatolojik sonuç ve komplikasyonlarının incelendiği bu geriye dönük çalışmada aşağıdaki sonuçlara varıldı.

1. Renal allograft biyopsisi serimizdeki 386 olguya uygulanmıştır; 386 olguda 843 biyopsi uygulanması allograft biyopsisinin sık başvuru bir tanı yöntemi olduğunu gösterdi.
2. Ultrasonografi klavuzluğunda yapılan biyopsilerde istenilen nitelikte dokuya ulaşmada oldukça başarılı sonuçlar (% 99,3) alındı. Yalnızca 6 biyopside yetersiz doku örneğine rastlandı.
3. Biyopsilerde sık rastlanan histopatolojik tanıların 274 biyopside akut rejeksiyon, 246 biyopside kronik allograft nefropati, 208 biyopside tübül epitel zedelenmesi olduğu görüldü.
4. Kronik allograft nefropatisi, akut rejeksiyon ve kalsinörin inhibitör toksisitesi saptanan biyopsilerde dupleks Doppler ile ölçülen RI değeri büyük kısmında 0,70'in altındaydı.
5. Kalsinörin inhibitör toksisitesi saptananlarda ilaç düzeyi ile akut yada kronik toksiste gelişmesi arasında ilişki saptanmadı.
6. Biyopsilere bağlı sadece 2 önemli komplikasyon (6 hastada perirenal hematoma ve 1 hastada A-V fistül) görüldü. Bu da renal allograft biyopsisinin güvenilir bir yöntem olduğunun göstergesidir.

7. KAYNAKLAR

1. Wilczek HE. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplantation*. 1990 Nov;50(5):790-7.
2. Gray DW, Richardson A, Hughes D, et al. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation*. 1992 Jun;53(6):1226-32.
3. Townsend RR, Tomlanovich SJ, Goldstein RB, et al. Combined Doppler and morphologic sonographic evaluation of renal transplant rejection. *J Ultrasound Med* 1990;9: 199-206
4. Shaw JF. Ultrasound assessment of the problem kidney transplant: a surgical prospective. *J Clin Ultrasound*. 1992 Oct;20(8):553-5.
5. Kelcz F, Pozniak MA, Pirsch JD, et al. Pyramidal appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Sep;155(3):531-5.
6. Mark E. Lochart, J. Kevin Smith, Philip J. Kenney. *The Kidney and Ureter. Computed Body Tomography with MRI Correlation*. Fourth edition. Lippincott Williams&Wilkins. 2006: 1233-1234.
7. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği Registry Kitapçığı*, 1995.
8. Hamilton D. Kidney transplantation: In *Kidney Transplantation Principles and Practice*. Fourth edition. (Edited by Peter J. Morris. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1994: 1).
9. Murray JE, Merrill JP, Harrison H. Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. *Ann Surg*. 1958 Sep;148(3):343-59.
10. Merrill JP, Murray JP, Harrison H, et al. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc*. 1956 Jan 28;160(4):277-82.
11. Hume DM, Merrill JP, Miller BF, et al. Experiences with renal homotransplantation in the human: report of nine cases. *J. Clin. Invest*. 1955 Feb; 34(2): 327.
12. Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR, et al. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet*. 1963 Oct;117:385-95.
13. Haberal M. Düünden bugüne organ transplantasyonları. *Aktüel Tıp Dergisi*,1996;1:1.

14. Haberal M. Doku ve organ transplantasyonları. Haberal Eğitim Vakfı: 1994, Ankara
15. Yaşayan N. Renal transplantasyonlu hastaların değerlendirilmesinde doppler ultrasonografi ve iğne ile doku biyopsisinin tanıdaki yeri. Uzmanlık tezi. Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Radyoloji laboratuvarı, İstanbul, 1994.
16. Oliver JH 3rd. Clinical indications, recipient evaluation, surgical considerations, and the role of CT and MR in renal transplantation. Radiol Clin North Am 1995; 33: 435-446.
17. Odland MD. Surgical technique/post-transplant surgical complications. Surg Clin North Am. 1998 Feb;78(1): 55-60.
18. Kobayashi K, Censullo ML, Rossman LL, et al. Interventional radiologic management of renal transplant dysfunction: indications, limitations, and technical considerations. Radiographics. 2007 Jul-Aug;27(4): 1109-30.
19. Haberal M, Emiroglu R, Karakayali H, Torgay A, Moray G, Arslan G, Sozen H, Dalgic A. A corner-saving ureteral reimplantation technique without stenting. Transplant Proc. 2006 Mar;38(2): 548-51.
20. Reinholt FP, Bohman SO, Wilczek H, et al. Fine-needle aspiration cytology and conventional histology in 200 renal allografts. Transplantation, 1990; 49:910.
21. McWhinnie DL, Hughes D, Fuggle SV, et al. Immunohistology or conventional histology for the diagnosis of renal allograft rejection. Transplant. Proc. 1989; 21: 1888.
22. Nast CC, Zuo XJ, Perhn J, et al. Gamma-interferon gene expression in human renal allograft fine-needle aspirates. Transplantation, 1994; 57:498.
23. Tisher CC. Clinical indications for kidney biopsy. In renal pathology: with clinical and functional correlations. Section edition (Edited by Tisher CC and Brenner BM. J.B. 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 Anabilimdalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, 1997.
25. Rush DN, Jeffery JR, Gough J. Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Transplantation 1995; 59:511.
26. Glasscock RJ, Massry SG. Renal biopsi. In: Massry SG, Glasscock RJ(eds), Textbook of Nephrology (3 rd ed). Williams&Wilkins, Baltimore, 1995, pp 1739-1743.

27. Aybal A. 1997-2005 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan hastalarda klinik ve patolojik bulgular arasındaki uyum. Uzmanlık tezi. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Anabilim Dalı, Kayseri, 2007.
28. Lidgren P.G. Percutaneous needle biopsy. *Acta Radiol (Diagn.)* 1982; 23: 653-56.
29. Numan F, Akansel S, Koçer N, et al. Otomatik Biyopsi Tabancası ile Ultrason Eşliğinde Perkütan İğne Biyopsileri. *Türk Radyoloji Dergisi* 1991; 2: S.94-98.
30. Baum S, Pentecost MJ. *Abram's Anjiography Interventional Radiology*. Second edition. Lippincott Williams& Wilkins, Philadelphia, 2006.
31. Huraib S, Goldberg H, Katz A, et al. Percutaneous needle biopsy of the transplanted kidney: technique and complications. *Am J Kidney Dis* 1989;14:13-17.
32. Mendelsshon DC, Cole EH. Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am. J. Kidney Dis*. 1995;26:580.
33. Nahas WC, Mazzucchi E, Henrique A, et al. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft using the automated needle system: evaluation of 87 prosedures. *J. Urol*. 1993; 150:313.
34. Mansy H, Khalil A, Bafaqeeh M, et al. Transplant nephrectomy for a large a-v fistula following renal biopsy. *Nephron* 1995; 71: 481.
35. Ahmad I. Biopsy of the transplanted kidney. *Semin Interv Radiol* 2004; 21:275-281.
36. Gainza FJ, Minguela I, Lopez-Vidaur I, et al. Evaluation of complications due to percutaneous renal biopsy in allograft and native kidneys with color-coded Doppler sonography. *Clin Nephrol* 1995;43:303.
37. Krensky AM, Clayberger C. Transplantation immunology. *Clin Immunol*.1994; 41: 819.
38. Tuazon TV, Schneeberger EE, Bhan AT, et al. Mononuclear cells in acute allograft glomerulopathy. *Am. J. Pathol*. 1987; 129: 119.
39. Azuma H, Tilney NL. Chronic graft rejection. *Curr. Opin. Immunol*. 1994; 4(Suppl):23.
40. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, et al. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney International*,1996; 49: 518.
41. Solez K, Racusen LC, Marcussen N, et al. Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Kidney International* 1993; 43: 1058.

42. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation. In Hanbook of Kidney Transplantation. Second edition. (Edited by Gabriel M. Danovitch. Little, Brown and Company Inc. 1996: 232)
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, p844.
44. Cameron J.S. Glomerulonephritis in renal transplants. Transplantation 1982; 34: 237.
45. Wang HJ, Kjellstrand CM, Cocfield SM, et al. Of the influence of saple size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 165-172.
46. Croker BP, Ramos EL. Pathology of the renal allograft. In Renal Pathology: with clinical and functional correlations. Second edition (Edited by Tisher CC and Brenner BM. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994: 1591).
47. Solez K, Alexan RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria fort the histologic of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney Int 1993; 44: 411.
48. Solez K, Benediktsson H, Cavallo T, et al. Report of the third Banff Conference on Allograft Pathology (July 20-24, 1995) on classification and lesion scoring in renal allograft pathology. Transplant. Proc. 1996;23: 441.
49. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney International, vol. 55 (1999), pp. 713-723.
50. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff' 05 Meeting Report: Differential Diagnosis of Chronic Allograft Injury and Elimination of Chronic Allograft Nefropathy ('CAN'). American Journal of Transplantation 2007; 518-526.
51. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, et al. Correlation for the Banff classification, acut renal rejection scores and reversal of rejection. Kidney Int 1996; 49: 481.
52. Olsen S, Hansen E. Clinicopathologic correlation for the Banff classification of renal allograft pathology. Kidney transplant pathology. Long Course. K. Solez, M. J. Mihatsch. Budapest, 1996.
53. Erden İ: Türkiye Klinikleri Doppler Özel Sayısı, Renkli Doppler Ultrasonografinin Fizik Prensipieri, Sınırlamaları ve Hata Kaynakları, S.326-351, 11-1991.
54. Maulik D: Basic Principles of Doppler Ultrasound as Applied in obstetrics. Cl. Obs. Gynecol 32: 628, 1989.
55. Gülsoy UK, Oyar O. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1'inci baskı, Ankara, Tisamat Basım Sanayi, 2003.

56. Parfrey PS, Kuo YL, Hanley JA, et al. The diagnostic and prognostic value of renal allograft biopsy. *Transplantation* 1984; 38: 586.
57. Colvin RB. The renal allograft biopsy. *Kidney International*, 1996; 50:1069.
58. Matas AJ, Sibley R, Mauer M, et al. The value of needle renal allograft biopsy. I. A retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. *Ann Surg.* 1983 Feb; 197(2): 226-37.
59. Silva DM, Garcia JP, Ribeiro AR, et al. Utility of biopsy in kidney transplants with delayed graft function and acute dysfunction. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 376-377.
60. McWhinnie DL, Thompson JF, Taylor HM, et al. Morphometric analysis of cellular infiltration assessed by monoclonal antibody labelling in sequential human renal allograft biopsies. *Transplantation* 1986; 42: 352.
61. Pascoe MD, Hughes DA. Fine needle aspiration biopsy and cytology in renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 689-694.
62. Sibley RK, Rynasiewicz J, Ferguson RM, et al. Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisolon. *Surgery* 1983; 94: 225.
63. El-Husseini A, Sabry A, Zahran A, Shoker A. Can donor implantation renal biopsy predict long-term renal allograft outcome ? *Am J Nephrol* 2007; 27: 144-151.
64. Duman S, Ozbek SS, Sen S, et al. The risk evaluation of ultrasound guided renal biopsy in renal transplant recipients. *Official Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2002; 11(3): 149-152.
65. Horowitz MD, Russell E, Abitbol C, et al. Massive hematuria following percutaneous biopsy of renal allograft. *Arch Surg* 1984; 119: 1430.
66. Sodof JM, Vartaian RK, Olson JL, et al. Histological concordance of paired renal allograft biopsy cores. *Transplantation* 1995; 60: 1215.
67. Solez K, Alexsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411.
68. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, et al. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994; 57: 208.
69. Gulanikar AC, MacDonald AS, Sungurtekin U, Belitsky P. The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 1992; 53: 323.

70. Mozes MF, Manaligod JR, Duke D, et al. The prognostic value of the postrejection treatment biopsy in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1987; 19: 1625.
71. Helanterä I, Ortiz F, Helin H, et al. Timing and value of protocol biopsies in well-matched kidney transplant recipients-a clinical and histopathologic analysis. *European Society for Organ Transplantation* 2007; 20: 982-990.
72. Mao Y, Chen J, Shou Z, et al. Clinical significance of protocol biopsy at one month posttransplantation in deceased-donor renal transplantation. *Transplant Immunology* 2007; 17: 211-214.
73. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, et al. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney International*, 2000; 58: 390-395.
74. Mahoney MC, Racadio JM, Merhar GL, et al. Safety and efficacy of kidney transplant biopsy: Tru-cut needle vs sonographically guided biopsy gun. *AJR* 1993; 160: 325-326.
75. Bogan ML, Kopecky KK, Kraft JL, et al. Needle biopsy of renal allografts: Comparison of two techniques. *Radiology* 1990; 174: 273-275.
76. Boyvat F, Tarhan NC, Coskun M, et al. Comparison of two biopsy techniques for renal transplant assessment. *Transplantation Proceedings*, 1998; 30: 777-779.
77. Preda A, Van Dijk LC, Van Oostaijen JA, Pattynama PMT. Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasound-guided biopsies of renal allografts and native kidneys using a 14-gauge biopsy gun. *Eur Radiol* 2003; 13: 527-530.
78. Healty and Public Policy Committee, American Collage of Physicians. Clinical competence in percutaneous renal biopsy. *Ann Intern Med* 1988; 108: 31.
79. Wickre CG, Golper TA. Complications of percutaneous needle biopsy of the kidney. *Am J Nephrol* 1982; 2: 173.
80. Waltzer WC, Miller F, Arnold A, et al. Value of percutaneous core needle biopsy in the differential diagnosis of renal trnasplant dysfunction. *J Urol* 1987; 137: 1117.
81. Pilay VK, Kurtzman NA. Percutaneous biopsy of the transplanted kidney. *JAMA* 1973; 226: 1561.
82. Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC, Merrill JP. Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. *N Engl J Med* 1978; 299: 1321.
83. Duman S, Ozbek S, Sen S, et al. Is “Zero-Hour” biopsy of the transplanted kidney risky? *Trnasplantation Proceedings* 2004; 36: 137-138.

84. Kiss D, Landman J, Mihatsch M, et al. Risk and benefits of graft biopsy in renal transplantaion under cyclosporin-A. *Clin Nephrol* 1992; 38: 132.
85. Nadasdy T, Ormos J, Stiller D, et al. Tubuler ultrastructure in rejected human renal allografts. *Ultrastruct. Pathol.* 1988; 12: 195.
86. Kirkpantur A, Yilmaz R, Baydar DE, et al. Utility of the Doppler ultrasound parameter, resistive index, in renal transplant histopathology. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 104-106.
87. Nouri-Majelan N, Nafici R. Duplex sonographic measurements in allografted kidneys: A cross-sectional study. *Transplantation Proceedings* 2007; 39: 1103-1107.
88. Chudek J, Kolonko A, Król R, et al. The intrarenal vascular resistance parameters measured by duplex Doppler ultrasound shortly after kidney transplantation in patients with immediate, slow, and delayed graft function. *Transplantation Proceedings* 2006; 38: 42-45.
89. Wollenberg K, Waibel B, Pisarski P, et al. Careful clinical monitoring in comparison to sequantial Doppler sonography for detection of acute rejection in the early phasea after renal transplantation. *Transplant Int* 2000; 13: S45-S51.
90. Meyer M, Paushter D, Steinmuller DR, et al. The use of duplex Doppler ultrasonography to evaluate renal allograft dysfunction. *Transplantation* 1990; 50: 974-978.
91. Perico N, Ruggenenti P, Gaspari F, et al. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 56-60.
92. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323: 693-699.
93. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 151-161.
94. Heine GH, Girndt M, Sester U, Köhler H. No rise in renal Doppler resistance indices at peak serum levels of cyclosporin A in stable kidney transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1639-1643.
95. Drake DG, Day DL, Letourneau JG, et al. Doppler evaluation of renal transplants in children: A prospective analysis with histopathologic correlation. *AJR* 1990; 154: 785-787.
96. Trillaud H, Merville P, Lihn PTL, et al. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: resistive index measurements versus power Doppler sonography. *AJR* 1998; 171: 1611-1615.

97. Genkins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA. Duplex Doppler sonography of renal transplants: Lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. *AJR* 1989; 152: 535-539.
98. Datta R, Sandhu M, Saxena AK, et al. Role of duplex Doppler and power Doppler sonography in transplanted kidneys with acute renal parenchymal dysfunction. *Australasian Radiology* 2005; 49: 15-20.
99. Dupont PJ, Dooldeniya M, Cook T, Warrens AN. Role of duplex Doppler sonography in diagnosis of acute allograft dysfunction- time to stop measuring the resistive index? *Transplant Int* 2003; 16: 648-652.
100. Kelcz F, Pozniak MA, Prisch JD, et al. Pyridamial appearance and resistive index: insensitive and nonspecific sonographic indicators of renal transplant rejection. *AJR* 1990; 155: 531-535.
101. Buckley AR, Cooperberg PL, Reeve CE, Magil AB. The distinction between acute renal transplant rejection and cyclosporine nephrotoxicity: Value of duplex sonography. *AJR* 1987; 149: 521-525.
102. Arda K, Boran M, Sığircı A, Yavuz Y. Renal allograft disfonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan kan kreatinin düzeyleri ile rezistans indeksi ilişkisi. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1999; 6(2).
103. Chiang YJ, Chu SH, Chuang CK, et al. Resistive index cannot predict transplant kidney function. *Transplantation Proceedings*, 2003; 35: 94-95.
104. Elster EA, Hale DA, Mannon RB, et al. Surgical trnasplant physical examination: correlation of renal resistance index and biopsy-proven chronic allograft nephropathy. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 552-556.
105. Grinyo JM, Cruzado JM. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation Proceedings*, 36 (Suppl 2S), (240S-242S).
106. He X, Johnston A. Variable cyclosporine exposure: A risk factor for chronic allograft nephropathy and graft loss ? *Transplantation Proceedings* 2004; 36: 1321-1326.