



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA BÖBREK
VASKÜLARİTESİNİN DEĞERLENDİRMESİNDE
SUPERB MICROVASCULAR IMAGING (SMI)
TEKNİĞİNİN KONVANSİYONEL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ TEKNİKLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Faruk GÜRBÜZ

Antalya,2021



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA BÖBREK
VASKÜLARİTESİNİN DEĞERLENDİRMESİNDE
SUPERB MICROVASCULAR IMAGING (SMI)
TEKNİĞİNİN KONVANSİYONEL DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ TEKNİKLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Ahmet Faruk GÜRBÜZ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Kağan ÇEKEN

“Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir. (Proje No:5146)”

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2021

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına ışık tutan tez danışmanım, değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Kağan ÇEKEN'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde tüm bilgilerini, deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Timur SİNDEL'e, Prof. Dr. Can ÖZKAYNAK'a, Prof. Dr. Ali APAYDIN'a, Prof. Dr. Utku ŞENOL'a, Prof. Dr. S. Metin ÇUBUK'a, Prof. Dr. A. Gökhan ARSLAN'a, Prof. Dr. Kamil KARAALI'ye, Prof. Dr. Can ÇEVİKOL'a, Prof. Dr. Emel DURMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Özhan ÖZGÜR'e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Son olarak bu tez çalışmasının her harfinde, satırında, her sayfasında emeği olan beni hiç yalnız bırakmayan, en umutsuz olduğum anlarda elini omzumda hissettiğim, sayısız güzel anılar biriktirdiğim ve biriktireceğim canımdan çok sevdiğim eşim Aslı GÜRBÜZ'e, varlığıyla bize umut ve sevgi veren biricik oğlum Kerem Alp GÜRBÜZ'e, beni büyütüp, yetiştirip, bu günlere getiren, ne yaparsam yapayım asla haklarını ödeyemeyeceğim, her zaman koşulsuz arkamda olan annem Hatice GÜRBÜZ'e, babam Cumali GÜRBÜZ'e, canım ablalarım Zehra KOÇYİĞİT'e, Zeynep BOZCALI'ya ve Esra GÜRBÜZ'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve kısaltmalar dizini	vi
Şekiller dizini	vii
Tablolar dizini	viii
Grafikler dizini	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Böbrek Embriyolojisi	3
2.2. Böbrek Anatomisi	4
2.2.1. Arterleri ve Venleri	5
2.2.2. Lenfatikleri	6
2.2.3. Sinirleri	7
2.3. Böbreklerin Fonksiyonları	7
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği	7
2.5. Renal Transplantasyon	8
2.5.1. Böbrek Naklinin Tarihçesi	8
2.5.2. Renal Transplantasyon Teknikleri	8
2.5.3. Renal Transplantasyonun Cerrahi Komplikasyonları	10
2.5.4. Renal Transplantasyonun Medikal Komplikasyonları	13
2.5.5. Akut ve Kronik Rejeksiyon	14
2.5.5.1. Akut Rejeksiyon	14
2.5.5.2. Kronik Rejeksiyon	16

2.6. Renal Biyopsi	17
2.7. Renal Biyopsinin Patolojik Açıdan Değerlendirmesi	18
2.7.1. Banff Klasifikasyonu	18
2.7.2. Kronik Allograft Hasarın Derecelendirmesi	22
2.8. Böbrek Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri	23
2.8.1. Direkt Grafi	24
2.8.2. İntravenöz Pyelografi (IVP)	24
2.8.3. Retrograd Pyelografi (RPG)	24
2.8.4. Antegrad Pyelografi (AGP)	24
2.8.5. Miksiyon Sistoüretrografisi (MSÜ)	25
2.8.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	25
2.8.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	25
2.8.8. Ultrasonografi (US)	26
2.8.9. Doppler Ultrasonografi	28
2.8.9.1. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)	30
2.8.9.2. Power Doppler Ultrasonografi (PDUS)	31
2.8.9.3. Superb Microvascular Imaging (SMI)	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Hasta Seçimi	34
3.2. Görüntüleme Parametreleri ve Tekniği	34
3.3. Ölçümler	35
3.4. İstatistiksel Analiz	36
4.BULGULAR	37
5.OLGU ÖRNEKLERİ	45
6.TARTIŞMA	49

7.SONUÇ	61
8.ÖZET	63
9.ABSTRACT	65
10.KAYNAKLAR	67



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGP	Antegrad Pyelografi
AVF	Arteriyovenöz Fistül
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CADI	Chronic Allograft Damage Index
ECAI	Extended Chronic Allograft Injury
GFH	Glomerül Filtrasyon Hızı
IVP	İntravenöz Pyelografi
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSÜ	Miksiyon Sistoüretrografisi
PDUS	Power Doppler Ultrasonografi
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
RI	Rezistif İndeks
RTx	Renal transplantasyon
SMI	Superb Microvascular Imaging
US	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Mezodermdeki pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ilişkisini gösteren çizim	3
2.2.	Böbreğin retroperitoneal yerleşimi ve diğer organlara komşuluğu	5
2.3.	Böbreğin yapısı ve damarları	6
2.4.	Böbrek naklinde vasküler anastomoz a) Arteriyel anastomoz b) Venöz anastomoz	9
2.5.	Üreterin mesane duvarı içerisinde oluşturulan tünele yerleştirilmesi	10
2.6.	Ses dalgalarının amplitüd (genlik), periyod, frekans ve dalga boyu	27
2.7.	Doppler kaymasının formülü ve şematik gösterimi	28
2.8.	Konvansiyonel Doppler teknikleri hareket artefaktlarını gidermek için duvar filtresi kullanarak düşük akım hızının kaybına neden olur	32
3.1.	Power Doppler (a), renkli Doppler (b), SMI (c) teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın vasküler yapı arasındaki mesafenin ölçümü	35
4.1.	CADI skorunu öngörmede Doppler inceleme tetkiklerinin etkinlikleri için ROC eğrisi	44
5.1.	Birinci olgu örneği	45
5.2.	İkinci olgu örneği	46
5.3.	Üçüncü olgu örneği	47
5.4.	Dördüncü olgu örneği	48

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	KBY’ de GFH kategorileri	8
2.2.	KDIGO transplant rehberine göre biyopsi endikasyonları	17
2.3.	Banff klasifikasyonuna göre lezyonların skrolama kriterleri	20
2.4.	Banff klasifikasyonuna göre tanı kategorileri	21
2.5.	SMI tekniğinin diğler Doppler US görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırılması	33
3.1.	Araştırmada kullandığımız RDUS, PDUS ve SMI tekniklerine ait parametreler	34
4.1.	CADI skoru ile renal transplantasyondan sonra geçen süre, kreatinin ve rezistif indeks arasındaki ilişki	38
4.2.	Kreatinin değeri ile renal transplantasyondan sonra geçen süre ve rezistif indeks arasındaki ilişki	40
4.3.	Düşük ve yüksek CADI skoruna göre olguların yaş, kadın-erkek oranı, RI değeri, kreatinin ve nakil sonrası geçen süre ile ilişkileri	41
4.4.	RDUS, PDUS, cSMI, mSMI incelemede ölçülen kapsül-damar mesafelerinin ortalama, standart deviasyon, minimum ve maksimum değeri	42
4.5.	Renal transplantlı olgularda düşük ve yüksek CADI gruplarına göre; eğri altında kalan alanı (AUC), cut off değeri ve tanı testleri	43

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
4.1	CADI skoru ile transplantasyondan sonra geçen süre arasındaki ilişki	38
4.2.	CADI skoru ile kreatinin arasındaki ilişki	39
4.3.	CADI skoru ile RI arasındaki ilişki	40



1.GİRİŞ

Böbreğin progresif doku hasarı ile gelişen anatomik ve fonksiyonel yetersizlikleri sonucu ortaya çıkan tabloya kronik böbrek yetmezliği denir.

Kronik böbrek hastalığı giderek artan sıklığı, neden olduğu yüksek morbidite ve mortalite oranları, yaşam kalitesini ciddi oranda azaltması, tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve farkındalık oranlarının düşüklüğü nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir. Kronik böbrek yetmezliği tüm dünyada hızla artmaktadır. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda tedavi olarak hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon (RTx) yöntemlerinden birisi uygulanmaktadır. Bu tedavi modalitelerinden en iyi tedavi şekli renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir. RTx, periton diyalizi ve hemodiyalize göre daha uzun ve kaliteli bir yaşam sağlar. RTx ile hemodiyaliz ve periton diyalizinden farklı olarak böbreğin endokrin, hematolojik ve kalsiyum-fosfor metabolizması, asit-baz dengesi gibi fonksiyonları da geri kazanılmaktadır. Birçok olumlu yönüne rağmen ömür boyu immüsupresif ilaç kullanımı ve klinik izlem altında kalma mecburiyeti, güçlü immüsupresif ilaçlara ve bunların uygun kullanımına rağmen henüz tam çözilemeyen akut rejeksiyon ve kronik allograft nefropati, oluşan immüsupresyona bağlı enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalıklar, maligniteler ve kardiyovasküler problemler böbrek nakilli hastaları bekleyen problemlerdir (1).

Naklin başarısı, renal fonksiyonu ne derecede korunduğuna bağlıdır. Renal disfonksiyonu araştırmada en önemli inceleme yöntemi böbrek biyopsisidir (2-3). Transplant böbreğin histolojik incelemesi, doğru tanı ve tedavi açısından büyük yarar sağlar (4). Ancak biyopsinin de kısıtlılıkları bilinmektedir. Çok küçük bir doku parçası ile birçok renal patolojinin kaçırılması mümkündür. Kriterlere uygun yeterlilikte biyopsi alınmaması, biyopsinin korteksten alınmaması, hastalığın böbreği yamasal tarzda tutması, borderline lezyonlar, alınmış olan tedavi, parankimal skarların bulunması biyopsinin değerlendirilmesinde kısıtlılıklar oluşturmaktadır (2). Günümüzde böbrek hastalıklarında görüntüleme teknikleri, tanı açısından en önemli yardımcı konumundadır. Doppler ultrasonografi (US),

RTx komplikasyonlarının ve rejeksiyonların tanı ve takibinde faydalı bir yöntemdir.

Geleneksel Doppler görüntüleme teknikleri (renkli ve power Doppler) mikrodamarlanmaları değerlendirme kabiliyetleri sınırlıdır (5). Makro kan akımı hakkında bilgi sağlar, ancak mikro kan akımı hakkında yeterince bilgi vermez. Geleneksel Doppler US görüntüleme tekniklerinin sınırlamalarının üstesinden gelmek için tasarlanmış yeni Doppler US teknolojisi olan superb microvascular imaging SMI, mikrovasküler kan akımını belirlemek için kullanılır (6).

Gao J ve ark. (7) yaptığı bir çalışmada SMI ve diğer Doppler US tekniklerinin sağlıklı bireylerde böbrek mikrodamarlanmasını gösterme duyarlılıkları karşılaştırılmış olup mikrodamarlanmanın en iyi SMI tekniği ile ortaya konduğu sonucuna varılmıştır. Mikrodamarlanmanın en iyi SMI tekniği ile gösterilmesi böbrek rejeksiyonunun periferel damarsal yapılara olan etkilerini daha iyi anlamamıza ve rejeksiyonun derecesini öngörme hususunda bize yeni bilimsel veriler sağlayacağını düşünmekteyiz.

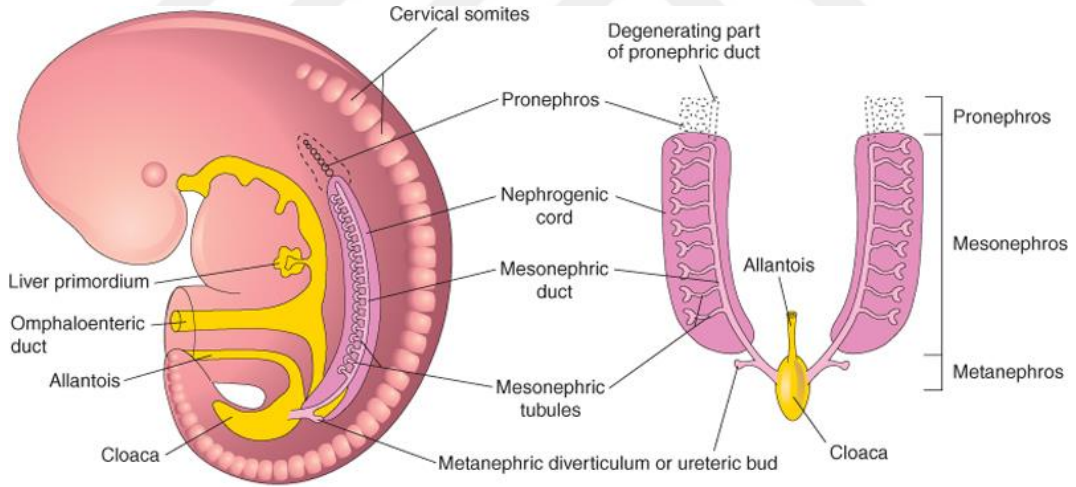
Bu çalışmada RTx'lu hastalarda SMI tekniğinin rejeksiyonun türünü ve şiddetini öngörmeye ki etkinliğini araştırmak amaçlandı. Ayrıca rejeksiyonun şiddetini öngörmeye yararlılık açısından SMI tekniği konvansiyonel Doppler US teknikleri ile karşılaştırıldı. Bu amaçla Ocak 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümünde rejeksiyon ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan hastalar biyopsi işlemi öncesinde US ile değerlendirildi. Yapılan incelemede transplant böbreğin alt polü düzeyinde renkli Doppler ultrasonografi (RDUS), power Doppler ultrasonografi (PDUS) ve superb microvascular imaging (SMI) teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın vasküler yapı arasındaki mesafe ölçüldü. Ayrıca böbrek boyutları, böbrek alt polde arkuat arter düzeyinden ölçülen rezistif indeks (RI) değerleri, renal arter akım hızları ölçüldü. Yapılan bu ölçümlerde elde edilen değerler ve sonuçlar hastaların biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Böbrek Embriyolojisi

Ürogenital sistemin gelişimi abdominal posterior duvar boyunca yerleşen orta mezoderm tabakasından olmaktadır. Böbrekler, kraniokaudal yönde gelişimini sürdürerek pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere 3 aşamada gelişimini tamamlamaktadır. Pronefroz ve mezonefroz regrese olurken kalıcı böbrekleri metanefrozlar oluşturmaktadır (8).

Pronefroz, dördüncü haftada, nefrojenik kordun kranial kısmında izlenmekte olup nefrotom adını alırlar (8,12). Devamında lümen oluşturarak pronefrik tübülleri oluştururlar. Dördüncü hafta sonlarına doğru dejenerasyon sonrası pronefrik kanalların yalnızca bir kısmı kalır (9,12).



Şekil 2.1. Mezodermdeki pronefrik, mezonefrik ve metanefrik sistemlerin ilişkisini gösteren çizim (11).

Mezonefroz, dördüncü hafta sonlarında pronefrozun kaudal kesiminde üst torasik ve lumbar seviyelerin ara mezoderminden oluşur (8,9). Mezonefrik tübüllerin boyu uzayarak, bükülerek ve uzantıları gelişerek kapiller yumak olan glomerülleri, tübüller bowman kapsülünü, kapsül ve glomerülü birlikte renal korpuskülü meydana getirmektedir. Mezonefrik tübüller lateralden mezonefrik

kanala açılır. İkinci ayın sonunda, kranial tübül ve glomerüller dejenere olup büyük çoğunluğu regrese olurken, Mezonefrik kaudal tübüller bayanda dejenere olmaktadır. Erkekler de testisin getirici kanallarını oluştururlar (10).

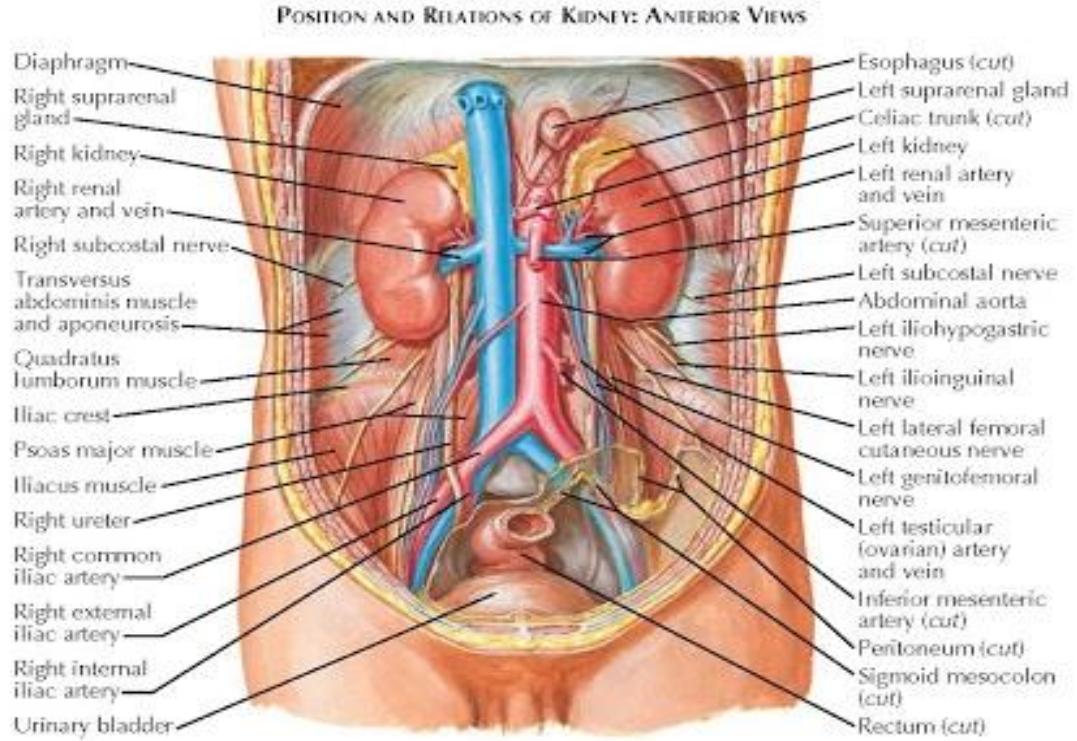
Beşinci haftada metanefroz gelişir. Dört hafta sonra fonksiyon görmeye başlar. Kalıcı böbrekler genel olarak iki kaynaktan gelişirler: metanefrik divertikül (üreter tomurcuğu) ve ara mezodermin metanefrik kısmı (metanefrik blastem). Bu iki bölge de mezodermal kökenlidir. Mezonefrik kanalın kaudalinde divertikül şeklinde izlenen üreter tomurcuğundan üreter, renal pelvis, kaliksler ve toplayıcı tübüller gelişmektedir (8-11). Toplayıcı tübüllerin son kısmı nefronların kökeni olan küçük metanefrik vezikülleri meydana getirir ve bunlar da metanefrik tübüllerini meydana getirir. Bu tübüllerin proksimal ucundan glomerül gelişir. Nefronu meydana getiren yapılar renal korpuskül tübüller ve henle kulpudur (9-12).

2.2. Böbrek Anatomisi

Erişkin bir insanda böbrek boyutları 11 cm uzunluğunda, 2,5 cm kalınlığında ve 5 cm genişliğindedir. Her bir böbrek ağırlığı 120-170 gram ağırlığındadır. Normal yetişkin böbreği medial yüzü hariç düzgün konveks konturludur. Medial yüz ise konkav olup bu yüzde böbreğin hilusu yer almaktadır. Renal hilus renal sinüs adında santral oyuk ile devamlılık göstermektedir. Renal sinüs içerisinde renal arter ve renal venin ana dalları ve toplayıcı sistem yer alır (13).

Böbrekler retroperitonda, sağda L1-L3, solda ise T12-L2 vertebralar seviyesinde yerleşim göstermekte olup fasya ve yağ tabakası ile çevrelenmiştir. Dış tarafta böbrek kapsülü ve perinefritik yağ dokusu mevcuttur. Perinefritik yağ dokusu renal fasya ile sarılmıştır. Sağ böbrek üst kutbu sağ sürrenal bezle, ön yüz üst kesimde karaciğerle, medialde duodenumun pars descendensi ile komşudur. Alt kutup flexura coli dextra ile ilişkili olarak izlenmektedir. Sol böbrek üst kutbu sol sürrenal bez, mide ve dalak ile örtülmüştür. Alt yarımında dış taraf inen kolon iç

taraf ise jejunum ile komşudur. Her iki böbrek arkada ve aşağıda m. psoas major, m. quadratus lumborum ve m. transversus abdominis ile komşudur (14).

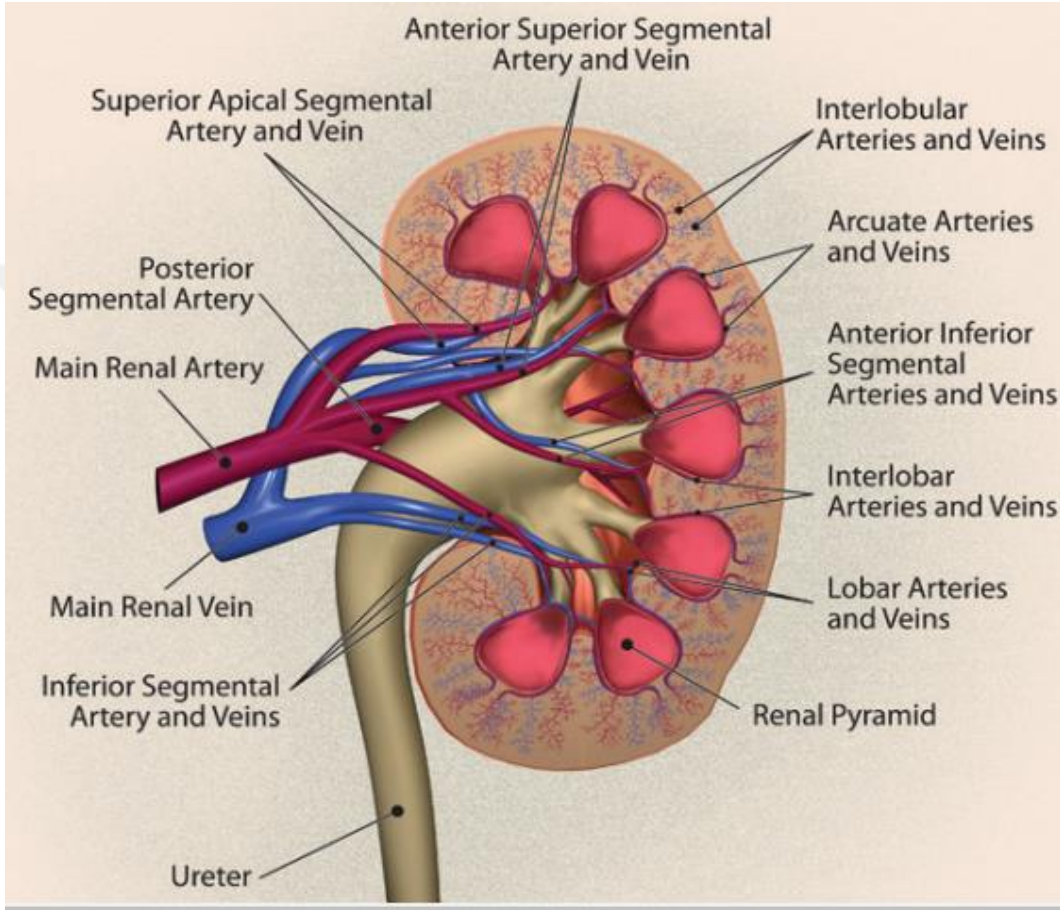


Şekil 2.2. Böbreğin retroperitoneal yerleşimi ve diğer organlara komşuluğu (15).

2.2.1. Arterleri ve Venleri

Renal arterler L1-L2 vertebra seviyesinde abdominal aortadan çıkarlar. Sağ ana renal arter sol ana renal arterden daha uzundur ve daha yukarıdan çıkar. Renal arterler böbreğe hilustan giriş yapar ve beş segmental dala ayrılır. Segmental dallar ise sırayla lobar, interlobar ve arkuat arter dallarına ayrılır. Arkuat arterler birbirleri ile anastomoz yapmazlar. Distalde ise arkuat arterlerden interlobular arterler çıkarlar. Bu arterlerin uç dallarına ramus capsularis adı verilir (16). Her bir lobar arter renal piramidlere girmeden önce interlobar arterlere ayrılır ve bu interlobar arterler, piramidlerin kenarlarında kortekse doğru uzanır. İnterlobular arterlerden yan taraflara uzanan ince dallara afferent glomerüler arteriol adı verilir. Afferent glomerüler arterioller bowman kapsülü de denilen kapsüle glomerülarisin damar kutbundan girerek bir kılcal damar yumağı (rete kapillare glomerulare) oluşturur ve daha sonra bu yumak tekrar birleşerek efferent glomerüler arteriolü oluşturur.

Efferent glomerüler arterioller arterin girmiş olduğu kutuptan çıkar ve interlobüler venlere açılır. İnterlobüler venlerden sonra sırasıyla arkuat venler, interlobar venler renal venlere dökülür (Şekil 2.3). Renal ven renal arterin önünden renal hilustan çıkar ve vena cava inferiora dökülür. Sol renal ven orta hatta aorta abdominalisin önünden superior mezenterik venin arkasından geçer (16).



Şekil 2.3. Böbreğin yapısı ve damarları (17).

2.2.2. Lenfatikleri

Böbreğin üç tane lenf pleksusu mevcuttur. Bunlardan ilki renal tübüllerin çevresinde, ikincisi fibröz kapsülün altında, üçüncüsü ise adipoz kapsülde bulunur. Fibröz ve adipoz kapsülde bulunan pleksusları birbiri ile bağlantılıdır. Hilus düzeyinde toplayıcı damarlar ile birleşip lateral aortik lenf noduna dökülürler. (16).

2.2.3. Sinirleri

Böbreğin parasempatik sinirleri n. vagustan, sempatik lifleri ise n. splanchnicus minör, n. splanchnicus minus ve truncus sympathicusun lumbal bölümünden gelir (18).

2.3. Böbreklerin Fonksiyonları

Erişkinde böbreklere gelen kan miktarı dakikada 1,2 litreyi bulur. Bu durum ise tüm kanın yaklaşık 4 dakikada bir böbreklerden süzülmesi demektir. Dakikada böbrekler 125 ml filtrat üretir; bu miktarın 124 ml'si emilir ve yalnız 1 ml'si idrar olarak kalikslere salınır. Bir günde ortalama 1500 ml idrar oluşmaktadır.

Böbreklerin görevleri arasında; yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi, asit-baz dengesinin düzenlenmesi, kan basıncının düzenlenmesi, hormonların salgılanması, glikoneojenez ve eritrosit yapımının uyarılması sayılabilir.

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği

Böbreğin progresif doku hasarı ile gelişen anatomik ve fonksiyonel yetersizlikleri sonucu ortaya çıkan tabloya kronik böbrek yetmezliği denir.

KBY nedenleri ırka ve cinsiyete göre farklılıklar gösterir ve özellikle diyabete bağlı SDBY giderek artmaktadır. Ülkemizde 2018 yılında Türk Nefroloji Derneği tarafından renal replasman tedavisi alan kişilerde yapılan araştırmada, böbrek yetmezliğine yol açan hastalıklarda ilk üç sırada diyabet, hipertansiyon ve glomerulonefritler bulunmaktadır (20).

Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda tedavi olarak hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyon (RTx) yöntemlerinden birisi uygulanmaktadır. Bu tedavi modalitelerinden en iyi tedavi şekli renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir.

Kronik böbrek hastalığının evrelerine ilişkin kılavuz 2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) konferansında revize edilmiştir. Bu

çalışmaya göre KBY’de glomerül filtrasyon hızı (GFH) kategorileri Tablo 2.1’de gösterilmiştir (18).

GFH kategori	GFH (ml/dk/1,73 m2)	İsimlendirme
G1	≥ 90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 2.1. KBY’ de GFH kategorileri (19).

2.5. Renal Transplantasyon (Böbrek Nakli)

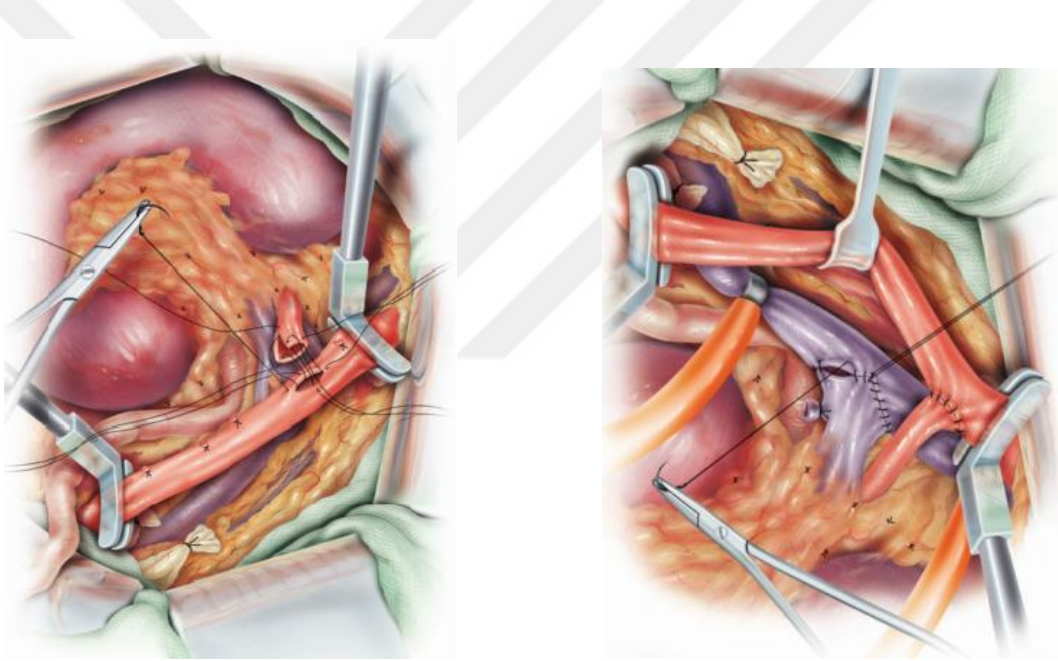
2.5.1. Böbrek Naklinin Tarihçesi

İlk defa 1933 yılında insan allograft böbrek nakli yapılmıştır. Ancak immünolojik reaksiyon nedeni ile hasta kaybedilmiştir. Başarılı ilk böbrek nakli 23 Aralık 1954 yılında Boston’da yapılmıştır (21). Ülkemizde canlıdan ilk başarılı böbrek naklini 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Dr. Mehmet Haberal yapmıştır (22).

2.5.2. Renal Transplantasyon Teknikleri

Cerrahin tercihinine göre veya hastanın geçmiş cerrahi öyküsüne bakılarak, insizyon için sağ veya sol alt kadrın seçilir. Genellikle sağ iliak venin yüzeysel seyri nedeniyle sağ alt kadrın seçilir (23,24).

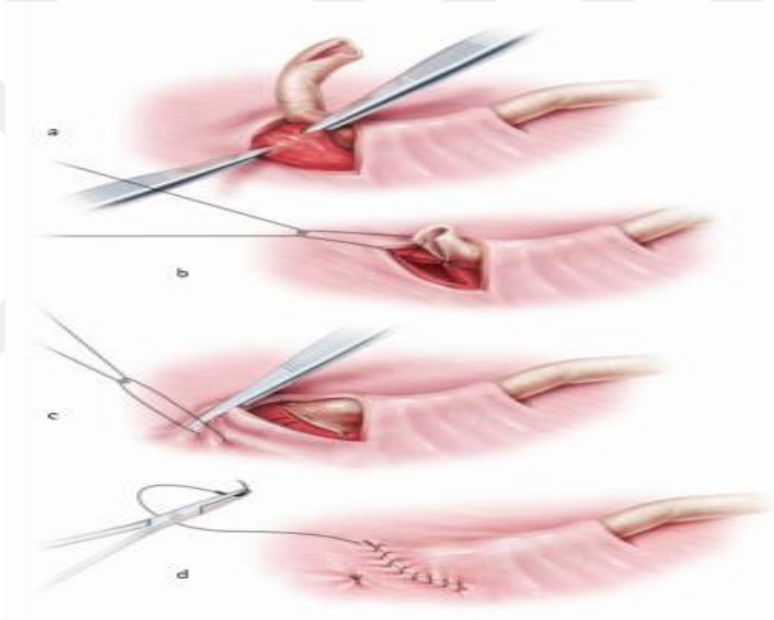
Kullanılan arteriyel anastomozun tipi, allogreftin kadavra veya canlı akraba olmasına ve donör renal arterlerin sayı ve boyutuna göre değişebilir. Kadavra nakillerinde, donör arteri, aortadan bir parça ile eksternal iliak arterer uç-yan anastomoz edilir. Canlı donör transplantlar da renal arter ya internal iliak artere uç-uca ya da eksternal iliak artere uç-yan bağlanır. Benzer çaplı multipl donör arterleri, birleştirilerek ortak bir ostiyum oluşturacak tarzda yan-yana anastomoz edilir. Alternatif olarak, multipl arterler ayrı ayrı eksternal iliak artere bağlanabilir (23,24). Donör renal veni hemen daima eksternal iliak ven ile renal ven uç-yan bağlanır. Birden fazla renal ven olduğunda, küçük venler genellikle iptal edilerek, tek bir donör ven bırakılır (24).



Şekil 2.4. Böbrek naklinde vasküler anastomoz a) Arteriyel anastomoz b) Venöz anastomoz (25).

Üreter neosistostomi yoluyla mesane süperolateral duvarına bağlanır. Neosistostomi oluşturmak için farklı teknikler kullanabilirse de temel teknik böbreğe reflüyü önlemek için, mesane duvarı içinde yaratılan tünele üreteri yerleştirmektir. Toplayıcı sisteme yönelik tekrar opere olan veya karmaşık cerrahi geçirmiş hastalarda, alıcının üreteri, mesaneye ulaşacak yol olarak kullanılabilir (23).

Donör organ kısıtlılığı nedeniyle, küçük yaştaki donörlerden çift kadavra böbrekler birlikte nakledilebilir. Böylece erişkinden alınacak tek böbreğe eşdeğer fonksiyon görebilecek böbrek dokusu sağlanabilir. Nakil sırasında her iki böbrekle birlikte üreterler, ana renal arterler ve venler ile suprarenal, infrarenal aorta ve vena kava inferiora segmentleri de korunur. Donör aorta ve inferiora vena kava, renal arter ve ven orjinlerinin hemen üst kısmından kesilip bağlanır. Kaudal uçları alıcının eksternal iliak arter ve venine uç-yan anastomoz edilir. Donör üreterleri, ayrı ayrı ya da ortak üreteroneosistostomi ile mesaneye yerleştirilir. Bu tip cerrahi yaklaşım, erişkinlerden çok pediatrik grupta daha popülerdir (26).



Şekil 2.5. Üreterin mesane duvarı içerisinde oluşturulan tünele yerleştirilmesi (25).

2.5.3. Renal Transplantasyonun Cerrahi Komplikasyonları

Günümüzde transplant immünolojisi, organ çıkartılması, organ korunması ve cerrahi teknikte sağlanan gelişmeler ile renal transplantasyon, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda düşük komplikasyon oranları ile en başarılı tedavi yöntemi haline gelmiştir. Posttransplant greft kaybının en önemli sebebi rejeksiyon olmakla birlikte uzun dönem başarıyı etkileyen faktörlerden birisi de erken dönemde meydana gelen komplikasyonlardır. Hematom, renal arter ve ven

trombozu, renal arter stenozu, üreter darlığı, idrar kaçağı ve lenfösel bilinen en önemli posttransplant erken dönem cerrahi komplikasyonlardır (27).

Renal transplantasyon sonrası yaşamı tehdit edici kanama oldukça nadir bir komplikasyondur ve meydana gelme sıklığı %1 ile %3 arasında değişmektedir. Genellikle ameliyattan sonraki ilk 24-48 saat arasında görülür ve sıklıkla eksik hemostaz, antikoagülan/antiagregan kullanımı veya üremiye bağlı trombosit disfonksiyonuna sekonderdir. Ultrasonografi (USG) postoperatif hematoma göstermede ilk tercih edilecek yöntemdir. Ancak barsak gazları nedeni ile hematoma boyutunu göstermede güvenilir olmayabilir. Doppler US ile hematoma basısından etkilenebilmesi açısından, transplante böbreğin parankim perfüzyonunun değerlendirilmesine olanak sağlaması en önemli avantajıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise transplante böbrek etrafındaki koleksiyonların boyutlarını ve lokalizasyonlarını beraber en iyi gösterecek tetkiktir (27).

Renal arter trombozu %1'den az oranda görülen nadir ve akut bir komplikasyondur; ancak erken allograft kaybının %2-7 kadarından sorumludur. Postoperatif ilk 24 saatte ortaya çıkan renal disfonksiyon arter trombozu ihtimalini daima akla getirmelidir. Renkli Doppler USG, allograft böbreğin perfüzyon yeterliliğini ve rezistif indeksini değerlendirerek tanıya yardımcı olan basit ve güvenilir bir yöntemdir. Renal arteriografi, sintigrafi ve BT tanıya ulaşmada diğer kullanılabilecek araçlardır. Literatürde %4-5'e kadar varan oranlarda görüldüğü bildirilen renal ven trombozu da sıklıkla posttransplant ilk bir hafta içerisinde arter trombozu gibi çoğunlukla greft kaybı ile sonuçlanır. Siklosporin kullanan hastalarda yaklaşık iki katına kadar çıkabilen bu oran, posttransplant dönemde aspirin kullananlarda anlamlı oranda düşebilmektedir. Bu komplikasyon cerrahi sonrası çok erken aşamada görülmesi beklenen bir durum değildir; çünkü transplante renal ven göreceli olarak anastomoz darlığına dirençlidir ve yüksek renal ven akımı ile koruma altındadır. Renkli Doppler US tanıda en yol gösterici araçtır. Artmış greft volümüne ek olarak azalmış veya kaybolmuş venöz akım ile ters yönde diyastolik arteriyel akım görüntüsü tanı koymada yol göstericidir. Manyetik Rezonans venografi de bu komplikasyonu ortaya koymak için kullanılabilecek başka bir görüntüleme yöntemidir (27).

Renal arter stenozu, greft trombozuna göre daha geç (6-12 ay) ancak daha sık görülen bir vasküler komplikasyondur ve görülme sıklığı %1-10 arasında değişmektedir. Renal arter stenozundan şüphelenilen her olguda mutlaka ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemi Renal Doppler US'dir. Böylece diğer allogret disfonksiyonu yapan sebepler de kolayca dışlanmış olur. Dijital substraksiyon anjiyografisi, MRG veya BT anjiyografi tanıyı doğrulamak veya yüksek şüphede kalınan olgularda tanıya gitmek için ideal görüntüleme yöntemleridir (27).

Üreter darlığının görülme sıklığı %3-8 arasında değişmektedir. Bu komplikasyon, transplantasyon sonrasında erken veya geç dönemde olabilir. Çoğunda sebep distal üreterik iskemidir. Bu yüzden neredeyse vakaların tamamına yakınında (%90) darlık üreterin distal üçte birindedir. Doğruluğu ve non-invaziv olması sebebiyle US ilk seçilecek görüntüleme yöntemidir. Bu şekilde hidronefroz veya olası dış bası etkeni (hematom, lenfosit, apse) ortaya konulabilir. Posttransplant erken evrede yoğun diürece bağlı olarak çoğunlukla gelişen ılımlı pelvikalisijel dilatasyonun sonraki dönemde de devam etmesi üreter darlığını mutlaka akla getirmelidir. Şüphede kalınan durumlarda diğer yapılacak tetkikler ise radyonüklid renogram (furosemid uygulaması öncesi ve sonrası) ve antegrad piyelografidir. Antegrad piyelografi darlık seviyesi hakkında bilgi verdiğinden tedavi planı açısından da yol göstericidir (27).

Üriner kaçak sıklıkla ilk üç ay içerisinde özellikle de postoperatif ilk birkaç günde meydana gelir. En sık odak distal üreter veya üreteroneosistostomi anastomoz hattıdır. Ancak kaçak, böbrek, üreter veya mesane kaynaklı da olabilir. Görülme sıklığı %1-8 arasında değişmektedir. Ürinoma, US'de iyi sınırlı, septasyon göstermeyen ve boyutu hızla artan anekoik sıvı lokülasyonu olarak görülür. Tanı için yapılan perkütanöz aspirasyonda yüksek kreatinin, üre ve potasyum düzeyi ile düşük sodyum düzeyi tanısaldır. Antegrad piyelografi veya sistogram kaçak seviyesini belirlemeye yardımcı diğer tetkiklerdir. Lenfosit, posttransplant dönemde greft çevresinde görülen sıvı birikiminin en sık sebebidir. Ortalama görülme sıklığı %1-20 arasında değişmektedir. Transplant sonrası en sık 1-2 ay içerisinde görülmekle birlikte yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Bu kaçağın ana

kaynağı çoğunlukla iliak damarlar boyunca bulunan lenf kanalları ve renal greftin hilum düzeyindeki lenfatiklerdir. US ile lenfoseller tipik olarak düzgün sınırlıdır ve lineer septasyon gösterirler ve bu özellikleri ile ürinoma, hematoma ve abseden ayrılırlar. Ayrıca ayırıcı tanı için perkütanöz yolla yapılan aspirasyon hem diagnostik hem de terapötiktir. Aspire edilen sıvı eğer lenf sıvısı ise kan biyokimyası ile benzer elektrolit kompozisyonuna sahip olduğu görülerek tanı netleştirilebilir. Yine BT, MRG ve radyonüklid görüntüleme yöntemleri ile tanıya gidilebilir (27).

2.5.4. Renal Transplantasyonun Medikal Komplikasyonları

Son Dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yaşam süresi, hayat kalitesi ve maliyet açısından en iyi renal replasman tedavisi olan böbrek naklinin komplikasyonları: Hiperakut rejeksiyon, primer nonfonksiyone böbrek, gecikmiş greft fonksiyonu, akut-kronik greft disfonksiyonu, asid-baz, sıvı-elektrolit denge bozukluğu, enfeksiyonlar ve glomerüler hastalıkların nüksüdür (28).

Hiperakut rejeksiyon günümüzde nadir olarak görülmektedir. Patogeneğinde kompleman sistemini aktive eden anti-HLA antikorları, Anti-A ve Anti-B antikorları, anti-endotelial antikorlar aktif rol oynamaktadır. Bu antikorlar böbrek perfüzyonu sağlandıktan hemen sonra damar endoteline bağlanarak kompleman sistemine aktive etmekte mikrovasküler tromboza ve nekroza neden olmaktadır. Hiperakut rejeksiyon, klinik olarak ise böbreğin perfüzyonu sağlandıktan sonra dakikalar içerisinde bir anda böbreğin siyanoze olması ve morarması olarak karşımıza çıkmaktadır. Maalesef geri dönüşümsüz bir hadise olup hiperakut rejeksiyonda böbreğin hemen geri alınması gerekmektedir (28).

Böbreğin nakil ameliyatından sonra hiç çalışmaması primer nonfonksiyone böbrek olarak tanımlanmaktadır. Primer nonfonksiyone böbrek, nadir görülen bir komplikasyon olmasına rağmen önemli bir morbidite nedeni olup, kadavra vericili nakillerde; soğuk iske mi süresinin uzaması durumunda, marjinal böbrek kullanımında, sensitize ve aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda karşımıza çıkmaktadır. Gecikmiş greft fonksiyonu nakilden sonraki ilk haftada hastanın diyalize alınması ihtiyacının doğması olarak tanımlanmaktadır. İske mi reperfüzyon

hasarı, hipovolemi, marjinal böbrek kullanımı, nefrotoksisite nedenleri arasında yer almaktadır. Nakilden bir hafta sonrasında diyalize ihtiyacı olan hastanın yapılan böbrek biyopsisinin bu durumu açıklayacak rejeksiyon bulgusu olmaması gecikmiş greft fonksiyonu tanısını koydurmaktadır. Böbrek tam olarak çalışıncaya kadar immünsüpresyona devam edilmelidir (28).

2.5.5. Akut ve Kronik Rejeksiyon

İmmün tehdit nakilden önce başlar. Beyin ölümü, soğuk iskemi, iskemi-reperfüzyon hasarı immün yanıtı tetikler. Yaşlı, hipertansif veya diyabetik donör böbreği, rejeksiyona daha yatkındır. HLA antijenlerindeki uyumsuzluk ne kadar fazla ise rejeksiyon riski o kadar fazladır. Nakil öncesi anti-HLA antikorlarının varlığı da erken dönemde antikor aracılı rejeksiyon için bir risk faktörüdür. Nakilden sonra rejeksiyon atağı yaşanması, immünsüpresyonun yetersiz kaldığının göstergesidir. Bazı hastalarda standart protokoller uygulandığı halde hastanın yanıtı abartılı olup rejeksiyon gelişebilir. Bazı durumlarda ise hasta özellikleri standarttır, ama değişik nedenlerle uygulanan immünsüpresyon miktarı azaltılmıştır. Bu azaltma enfeksiyon, yan etki ve malignite gibi zorunlu nedenlerle veya protokol gereği ilaç minimizasyonları/kesilmesi şeklinde olabilir. Rejeksiyonları değişik şekillerde sınıflamak mümkündür. Kreatinin yüksekliği ve diğer bulgularla kendini gösteren klinik rejeksiyonlar olduğu gibi, sadece protokol biyopsilerde saptanan, normal kreatinin düzeyi ile karakterize subklinik rejeksiyonlar olabilir. Zamanlamaya baktığımızda hiperakut (dakikalar), akut (günler haftalar), geç akut (3-6 aydan sonra) ve kronik (aylar, yıllar sonra) olarak ayırabiliriz. Patofizyolojik mekanizmaya göre rejeksiyonlar, T hücre aracılı (hücresel, intertisyel) ve B hücre aracılı (antikor aracılı, humoral) olabilir. Tedaviyi yönlendirmesi açısından (steroid dirençli veya duyarlı) ve prognozu öngörme açısından da (akut/aktif veya kronik sklerotik/fibrotik) şeklinde gruplandırabiliriz (29).

2.5.5.1. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon ile kastedilen akut hücresel rejeksiyon olmakla beraber rejeksiyonda baskın olan immünopatolojik mekanizmaya göre akut hücresel rejeksiyon ve akut humoral rejeksiyon olmak üzere ikiye ayrılabilir. Kesin tanısının

biyopsi ile konulması gerekir. Genellikle nakilden sonraki ilk 5 gün ve 3 ay içerisinde görülür. Oligüri ve serum kreatinin yükselmesini açıklayabilecek başka nedenler ekarte edildikten sonra akut rejeksiyon akla gelmelidir. Histopatolojik bulgularına göre 2 gruba ayrılır (30).

Akut hücresel rejeksiyon erken postoperatif dönemde en sık görülen rejeksiyon tipidir. Tübülointerstisiyel ve vasküler tipleri vardır. Tübülointerstisiyel tipte interstisyum ödemli ve çok sayıda lökosit (baskın hücre tipi lenfosit) daha az sayıda monosit ve plazma hücresi ile infiltredir. Eozinofil infiltrasyonu az sayıda ya da hiç yoktur. Peritübüler kapiller genişlemiş ve içinde lenfositler ve tübülit izlenir. Vasküler formda lenfosit, monosit ve daha az sıklıkla köpük hücreleri arteriyel endotelde, intimada görülür fakat muskuler tabakaya yayılım çok nadirdir. Endotel hücreleri şiş, vakuollü ve ayrık görülebilir fakat arteriyel duvar nekrozu bu tip rejeksiyonun bulgusu değildir (31). CD8+ sitotoksik T lenfositler, CD4+ yardımcı T lenfositler ve daha az sıklıkla B lenfositler ve makrofajlardan oluşan değişik hücrelerden meydana getirilir. Ancak burada olayı başlatan ve kilit rolü oynayan T lenfositlerdir (32). Akut hücresel rejeksiyon tanısı biyopsi ile konulur ve akut hücresel rejeksiyon tanısı dirençli durumlarda CD20 ile pozitif boyanma, negatif C4d boyanması, lenfosit aktivasyon göstergelerinin bulunması ve proteomik çalışma ile konulabilir (33).

Akut antikor aracılı rejeksiyon tanısı için Banff sınıflamasında üç kriterden ikisinin varlığı gereklidir.

1. Morfolojik olarak akut hasarın gösterilmesi (akut tubuler hasar/ peritübüler kapilleritis /glomerulitis gibi mikrovasküler inflamasyon veya intimal arteritis/ fibrinoid nekroz),

2. İmmunopatolojik olarak antikor varlığının gösterilmesi (peritübüller kapillerlerde IgG veya C4d birikimi- klasik kompleman yolağının aktivasyon göstergesi),

3. Dolaşan donör spesifik antikor varlığı

İki çeşit akut hümoral rejeksiyon vardır. Biri klasik arteriyel tip, ikincisi ise C4d pozitifliğine rağmen vasküler tutulum olmayan tiptir. Vasküler tip daha az görülen formudur ve mural fibrinoid nekroz ile arter duvarında değişken derecede inflamasyonun eşlik ettiği nekrotizan arterit ile karakterizedir. Endotel hücrelerinde ağır derecede hasar görmüştür ve luminal tromboz sık görülür.

Kortikal enfarkt ve fokal intestisiyel hemoraji odakları görülebilir. Ciddi vakalarda aşık r kortikal nekroz görülebilir. Antikor aracılı rejeksiyon sonrasında renal arteriyollerin trombozu, progresif renal iskemi ve perivasküler dokuların lökositik infiltrasyonu ile sonuçlanır. Genellikle ciddi vaskülit, glomerüler ve perit b ller kapiller içinde nötrofillerin varlığı, fibrin trombüsleri, fibrinoid nekroz ve interstisiyel hemoraji genellikle bu tip rejeksiyonda görülür. Plazma hücresi genellikle predominant olan hücre tipidir. Antikor aracılı akut rejeksiyonun sık görülen formunda peritübüler kapillerlerde diffüz C4d boyanması vardır. C4d klasik kompleman yolağında C4' n parçalanması ile oluşur. C4d peritübüler kapiler endoteline ve bazal membrana bağlanır ve humoral rejeksiyonda kompleman aktivasyonunu gösterir. H moral ve hücresel rejeksiyon hastalarda aynı anda bulunabilir. Ayırıcı tanıda özellikle vasküler tipte sistemik nekrotizan vaskülit akla gelebilir (31).

2.5.5.2. Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon nakil sonrasında aylar–yıllar içerisinde gelişen patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir durumdur. Birçok immünolojik ve nonimm nolojik faktörler kronik allograft disfonksiyonuna neden olabilir. Tekrarlayan akut rejeksiyon atakları gibi immünolojik bir nedenin yanı sıra immünolojik olmayan kronik kalsin rin inhibitörü toksisitesi, nefroskleroz, obstrüksiyon, reflü ve kronik idrar yolu enfeksiyonları gibi birçok faktörün de etkili olabileceği düşünülmektedir (34). Kronik rejeksiyonda esas olarak kortikal bölge etkilenmekte olup histolojik özellikleri tübüler atrofi ve interstisiyel fibrozis, transplant glomerulopati ve arteriopatidir. İnterstisyum T lenfosit ve makrofajlarca infiltrasyonu mevcuttur (31). Damarlarda düz kas proliferasyonu ve hiperplazisi internal elastik laminada fokal destruksiyona ve vasküler oklüzyona neden olur. Renal fonksiyonlarda yavaş ancak sürekli bir kayıp sözkonusudur. Bazı

merkezlerde kronik rejeksiyonu erken yakalamak için rutin protokol biyopsiler yapılmaktadır. Yeni bulunan immünsupresif ajanların kullanımını, alıcıların yakın takip edilmesi ve gelişen rejeksiyonların etkin tedavisi kronik rejeksiyon gelişimini engelleyen yöntemlerdir.

2.6. Renal Biyopsi

Böbrek biyopsisi transplante böbrekten prognostik bilgi alınması bakımından altın standarttır. Biyopsi sonuçlarıyla hastalara doğru tanı ve doğru tedavi amaçlanır. Alınan biyopsi materyali değerlendirilirken olgunun kliniği ve laboratuvar bulgularıyla değerlendirilmelidir. Biyopsi hızlı şekilde, soğuk ortamda patoloji birimine gönderilmelidir. Özellikle böbrek korteksini içeren materyalde en az yedi glomerül ve iki arter mevcut olmalıdır. (35).

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) transplant rehberine göre erken ve geç dönemde transplant biyopsisi endikasyonları Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

•Serum kreatinin düzeyinin izah edilemeyen bir şekilde ve kalıcı olarak yükselmesi,
•Akut rejeksiyon tedavisi sonrasında serum kreatinin düzeyinin bazal değere düşmemesi,
•Posttransplant ilk 2 ayda serum kreatinin düzeyinin beklenenden yüksek olması,
•Yeni başlayan ve/veya önceden daha düşük düzeyde olduğu halde 3.0 g/gün’e artan proteinüri,
•Gecikmiş greft fonksiyonunda her 7-10 günde bir rutin olarak.

Tablo 2.2. KDIGO transplant rehberine göre biyopsi endikasyonları (36).

Böbrek biyopsisi kontrendikasyonları arasında kanama diyatezi, kontrolsüz hipertansiyon, koopere olamayan hasta, hastanın onayının olmaması sayılabilir. Biyopsi komplikasyonları genellikle kanama ile ilgili olup, mikroskopik ve makroskopik hematüri, perirenal hematoma, arteriyovenöz fistül (AVF), yalancı anevrizma olarak sayılabilir. Mikroskopik hematüri hemen hemen tüm hastalarda görülür. Perinefritik hematomlar sık görülür ve çoğunlukla semptomsuz iken hastaların %1-2’sinde hematomlar ağrı ile kendini gösterir. AVF’ler, anevrizmalar

ve enfeksiyonlar daha nadir komplikasyonlardır. Böbrek biyopsisinin mortalite oranı %0,12'dir.

2.7. Renal Biyopsinin Patolojik Açıdan Değerlendirmesi

2.7.1. Banff Klasifikasyonu

Banff klasifikasyon sistemi, özellikle rejeksiyon tanısı için geliştirilmiş, veriye dayalı bir klasifikasyon sistemidir. Renal transplantasyon üzerine elde edilen yeni veriler eşliğinde düzenli olarak güncellenmektedir. Saptanan histomorfolojik lezyonlara ve bu lezyonların şiddetine dayalı bir sistemdir. Son yıllarda ek laboratuvar ve moleküler yöntemlerin yanısıra elektron mikroskopisinin de eklenmesi ile geliştirilmektedir. Banff klasifikasyonu terminoloji standardizasyonu sağlaması, uygulayıcılar arasında iletişimi optimize etmesi ve literatürde mevcut verilerin homojenizasyonunu sağlayan bir sınıflama sistemidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan, güvenilir bir sistem olmasına karşın örnekleme bağımlı olması ve patologlar arasında düşük tekrarlanabilirlik göstermesi gibi çeşitli kısıtlamalar da bu klasifikasyon için söz konusudur (35).

Banff klasifikasyonuna göre rejeksiyon tanısı histopatolojik lezyonların dağılımı, şiddeti ve birlikteliğine dayanmaktadır. Histopatolojik lezyonlar yanısıra immünohisto-kimyasal bulgular, laboratuvar testleri ve varsa moleküler sonuçların birlikte değerlendirilmesi ile bir tanı elde edilmektedir. Tanıda standartı yakalamak için lezyonların iyi tanımlanması ve her lezyon için spesifik derecelendirmelerin belirlenmesi gereklidir. Lezyonların bazıları tanısız iken bazıları aktiflik veya kroniklik açısından bilgi sağlamaktadır. Banff klasifikasyonunda yer alan lezyonların tanımlamaları şu şekildedir (37, 38):

Akut / Aktif lezyonlar

- İnterstisyel inflamasyon (i): Fibrotik olmayan kortekste mononükleer inflamatuvar hücrelerin %'si
- Total inflamasyon (ti): Fibrotik olan ve olmayan tüm kortekste mononükleer inflamatuvar hücrelerin %'si
- Tubulit (t): Atrofik olmayan tubuluslardaki tübül kesiti başına mononükleer inflamatuvar hücre sayısı
- İntimal arterit (v): Arter lümeni alanında subendotelyal mononükleer inflamatuvar hücre %'si
- Glomerülit (g): Lökosit infiltrasyonu ve endotelyal hücrelerde şişkin görünüm ile karakterli tam ya da tama yakın oklüzyon gösteren glomerül %'si
- Peritubuler kapillarit (ptc): Kortikal peritubuler kapillerlerin %10'dan fazlasında kapiller başına lüminal inflamatuvar hücrelerin sayısı
- Peritubuler kapillerlerde C4d boyanması (C4d): Lineer çepeçevre boyanma gösteren peritubuler kapiller %'si

Kronik / Sklerozan lezyonlar

- İnterstisyel fibrozis (ci): Kortekste interstisyel fibrozis %'si
- Tubuler atrofi (ct): Kortekste tubuler atrofi %'si
- Mezangiyal matriks artışı (mm): Sklerotik olmayan glomerüllerdeki en az orta derecede mezangiyal matriks artışı gösteren glomerül %'si
- Arteriyal intimal fibrozis (cv): Arter lümeni alanında fibröz intimal kalınlaşma %'si
- Transplant glomerülopati (cg): En şiddetli lezyon içeren glomerülde bazal membran duplikasyonu gösteren kapiller %'si
- Peritubuler kapiller bazal membran multilamellasyonu (ptcml): Peritubuler kapillerlerdeki bazal membran katman sayısı (elektron mikroskopik inceleme gerektirir)
- Arteriyoller hyalinizasyon (ah): Arteriyolde fokal veya çepeçevre hyalin varlığı

Her bir lezyon biyopsi içerisindeki yaygınlığına ve şiddetine göre skorlanır. Skorlama kriterleri Tablo 2.3’de verilmiştir. Banff kalsifikasyonuna göre tanı kategorileri Tablo 2.4’de özetlenmiştir.

Lezyonlar	Kısaltma	0	1	2	3
İnterstisyel inflamasyon	i	<10%	%10-25	%26-50	>%50
Tubulit	t	0	1-4	5-10	>10
İntimal arterit	v	yok	%25	>%25	Transmural inflamasyon veya inflamatuvar hücreler içeren fibrinoid nekroz
Glomerülit	g	yok	<%25	%25-75	>%75
Peritubuler kapillarit	ptc		3-4	5-10	>10
Peritubuler kapillerlerde C4d boyanması	C4d	%0	%10	%10- %50	>%50
İnterstisyel fibrozis	ci	%5	%6-25	%26-50	>%50
Tubuler atrofi	ct	%0	%25	%26-50	>%50
Arteriyal intimal fibrozis	cv	%0	%25	%26-50	>%50
Transplant glomerülopati	cg	%0	%25	%26-50	>%50
Mezangiyal matriks artışı	mm	yok	%25	%26-50	>%50
Peritubuler kapiller bazal membran multilamellasyonu	ptcml	1-2	3-4	5-6	>6
Total inflamasyon	ti	<%10	%10-25	%26-50	>%50

Tablo 2.3. Banff klasifikasyonuna göre lezyonların skoreleme kriterleri (37).

1. Normal
2. Antikor aracılı değişiklikler
• Aktif rejeksiyon morfolojik bulguları olmaksızın C4d birikimi
• Akut antikor aracılı rejeksiyon
• Tip/Grade I: Akut tubuler nekroz benzeri minimal inflamasyon
• Tip/Grade II: Kapiller ve/veya glomerüler inflamasyon (ptc/g>0) ve/veya tromboz
• Tip/Grade III: Arteriyal (v1-3)
• Kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon
3. Borderline değişiklikler (Akut T hücre aracılı rejeksiyon kuşkusu)
4. T hücre aracılı rejeksiyon
• Akut T hücre aracılı rejeksiyon
• Tip/Grade IA: Anlamlı interstisyel inflamasyon eşlik eden orta dereceli tubulit
• Tip/Grade IB: Anlamlı interstisyel inflamasyona eşlik eden şiddetli tubulit
• Tip/Grade IIA: Hafif-orta dereceli intimal arterit
• Tip/Grade IIB: Orta dereceli intimal arterit
• Tip/Grade III: Transmural arterit ve/veya lenfositik inflamasyon içeren fibrinoid nekroz
• Kronik aktif T hücre aracılı rejeksiyon
5. İnterstisyel fibrozis ve tubuler atrofi (herhangi bir spesifik etiyoloji olmaksızın)
• Grade I: Hafif interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi
• Grade II: Orta dereceli interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi
• Grade III: Ağır interstisyel fibrozis ve tubuler atrofi
6. Diğer

Tablo 2.4. Banff klasifikasyonuna göre tanı kategorileri (37).

Rejeksiyon T hücre aracılı ve antikor aracılı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Tanıya yaklaşımda lezyonların hiçbirisinin herhangi bir tanı kategorisi için spesifik olmadığına akılda tutulması, klinik ve laboratuvar bulguların dikkate alınması unutulmamalıdır. Akut T hücre aracılı rejeksiyon tanısı interstisyel inflamasyon, tubulit ve intimal arterit lezyonlarına dayanmaktadır. Kronik T hücre aracılı rejeksiyonda ise “kronik allograft arteriyopati” olarak adlandırılan, arter kesitinde intimada fibrozis içerisinde mononükleer hücrelerin varlığı ve neo-intima formasyonu ile karakterli bir lezyon görülür. Antikor aracılı rejeksiyon son yıllarda üzerinde önemle durulan ve yeni alt tiplerin tanımlandığı,

klınkte donör spesifik antikorların varlığını gerektiren bir tanı kategorisidir. Antikorların endotel üzerinde oluşturduğu hasarın dokuda gösterilmesi ile tanınır. Endotel hasarının göstergeleri glomerülit ve peritubuler kapillarit gibi mikrovasküler inflamasyon bulguları yanı sıra C4d pozitifliği ve endotel assosiyе transkriptlerin artmış ekspresyonudur. Moleküler yöntemler gelişen teknolojiler ile birlikte rutin uygulamada çok yakın bir gelecekte kullanılır olacaktır. Antikor aracılı rejeksiyon tanısında dokuda antikor aracılı hasar bulgularının morfolojik ve moleküler düzeyde gösterilmesi ve klinikte donör spesifik antikorların birlikte bulunması gereklidir. Gerekli olan kriterlerden birinin sağlanamadığı durumda antikor aracılı rejeksiyon açısından kuşku olarak tanımlanmalı, klinik bulgular ile tedavi kararı verilmelidir.

2.7.2. Kronik Allograft Hasarın Derecelendirmesi

Kronik değişikliklerden böbrek korteksi ve medullası etkilenmekle beraber böbrek korteksinde bulunan glomerüller, tübüller, arter/arterioller ve interstisyum daha belirgin olarak etkilenir. Kronik allograft nefropatisi interstisyel fibröz, tübüler atrofi, glomerüloskleroz ve vasküler oklüzyonlar ile karakterize, ilerleyici ve uzun vadeli bir durumdur. Başlangıç ve geç faz olmak üzere 2 fazdan oluşur. Bu iki fazda immünolojik olan ve olmayan etiyojilerden etkilenir. Kronik değişikliklerin skorlamasında kullanılan kronik allograft nefropati skorunda interstisyel fibrozis, tubuler atrofi, arteriyel intimal fibrozis ve transplant glomerülopati gibi kronik Banff lezyonları kullanılmaktadır (39).

Kronik allograft nefropati skoruna benzer şekilde kronik rejeksiyon ile rezistif indeksin ilişkisini araştıran Preuss ve ark (40) yaptığı çalışmada da benzer şekilde kronik lezyonlardan extended chronic allograft injury (ECAI) skoru geliştirilmiştir. ECAI skorunda Banff klasifikasyonunda bulunan kronik lezyonlardan interstisyel fibrozis (ci 0-3), tubuler atrofi (ct 0-3), arteriyel intimal fibrozis (cv 0-3) ve transplant glomerülopati (cg 0-3) kullanılmaktadır. Toplam sonuç (cg+ cv+ ci+ ct) kronik değişiklik yok (0 puan), hafif derece kronik değişiklik (1-2 puan), orta derecede kronik değişiklik (3-4 puan), şiddetli kronik değişiklik (4 puan ve üstü) olarak sınıflandırılmaktadır. Sanjeev S ve ark (41) yaptığı çalışmada kroniklik göstergeleri olarak Banff klasifikasyonunda bulunan kronik lezyonlardan

interstisyel fibrozis, tubuler atrofi, arteriyel intimal fibrozis ve transplant glomerülopatinin kullanılarak kroniklik derecesinin belirlenmesinin faydalı olacağını bildirmiştir. Bu çalışmada da ECAI skoruna benzer şekilde sınıflandırma yapılmıştır (41).

ECAI skorlamasında bulunan kronik lezyonlara ek olarak mezangiyal matriks artışı ve inflamasyon derecelerinin de kullanıldığı kronik allograft hasar indeksi adı verilen CADI (Chronic Allograft Damage Index) skoru da ilk olarak 1994 yılında Isoniemi ve ark (42) yaptıkları çalışmada rejeksiyonun derecelendirilmesi amaçlanarak oluşturulmuştur. Yapılan bu çalışmada nakil sonrası ikinci yılda biyopsi yapılan hastalar altı yıl takip edilmiş, CADI skoru ile greft fonksiyonu ve sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (42). CADI skorlama sisteminde her biri sıfır ila üç puan arasında skorlandırılan altı Banff lezyonu (interstisyel fibrozis (ci 0-3), tubuler atrofi (ct 0-3), arteriyel intimal fibrozis (cv 0-3) ve transplant glomerülopati (cg 0-3), mezangiyal matriks artışı (mm 0-3) ve inflamasyon (i 0-3) kullanılmaktadır. Lezyonların aldığı skorların toplamı 0-18 puan arası değer almakta ve CADI skoru düşük (<2), orta (2-4), yüksek (>4) olarak sınıflandırılmaktadır. Yılmaz S ve ark (43) yaptığı çalışmada düşük riskli grupta greft kaybı olmazken, orta riskli grupta greft kaybı %4,6 , yüksek riskli grupta greft kaybı %16,7 olarak bulunmuştur (43).

2.8. Böbrek Hastalarında Görüntüleme Yöntemleri

Böbrek hastalıklarının tanısında yararlanılan görüntüleme yöntemleri;

- 1) Direkt Grafi
- 2) İntravenöz Pyelografi (IVP)
- 3) Retrograd Pyeloürografi (RGP)
- 4) Antegrad Pyelografi (AGP)
- 5) Miksiyon Sistoüretrografisi (MSÜ)
- 6) Ultrasonografi (US)
- 7) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

8) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ‘dir.

2.8.1.Direkt Grafi

Böbrek görüntülenmesinde direkt grafi taş, kalsifikasyon ve gazı saptayabilir. Taşa yönelik üriner sistemin değerlendirmesi direkt üriner sistem grafisi ile yapılır. Değerlendirme öncesi hastaya barsak temizliği yaptırılır ve çekim yatar pozisyonda grid kullanılarak çekilir. Ayakta çekilen grafilere genellikle grid kullanılmaz ve oluşan rezolüsyon kaybı, görüntü keskinsizliği nedeniyle üreter taşı benzeri küçük taşlar saptanamayabilir (44, 46).

2.8.2.İntravenöz Pyelografi (IVP)

IVP, intravenöz yoldan dolaşıma verilen kontrast maddenin böbreklerde toplanması ve salgılanmasını görüntülemek için belli zaman aralıkları ile seri radyografi alınmasıdır. Tüm üriner sistemin değerlendirmesine olanak sağlayan tanı yöntemidir. Günümüzde üriner sistemin konjenital anomalilerinde, ürolojik girişim öncesinde, fistüllerde olası fonksiyonel bilgi açısından, transplantasyon öncesi donör değerlendirmesinde, tüberküloz gibi üroepitelyumu tutan hastalıkların tanısında kullanılmaktadır (44, 45).

2.8.3. Retrograd Pyeloürografi (RGP)

Toplayıcı sistemi göstermek için diğer tanı yöntemleri kullanılamadığı durumlarda RGP uygulanabilir. Sistoskopi ile üretere ya da renal pelvis'e yerleştirilen katetere skopi altında dilüe edilmiş kontrast madde verilerek spot filmler alınır Toplayıcı sistemde fazla distansiyon meydana gelirse, kaliksiyel rüptür ve renal parankime ekstrasvazasyon gözlenebilir. Enfeksiyon ve sepsis gibi komplikasyonlar gelişebilir (44, 46).

2.8.4. Antegrad Pyelografi (AGP)

Obstrüktif üropatili olgularda üriner sistemde obstrüksiyonun yerinin diğer görüntüleme yöntemleri ile belirlenemediği hastalara AGP yapılır. Bunun dışında üreter fistülü ve üriner kaçakların tespitinde kullanılmaktadır (44, 46).

2.8.5. Miksiyon Sistoüretrografisi (MSÜ)

Mesane kateterizasyonunu takiben, dilüe edilmiş kontrast madde yaklaşık bir metre yükseklikten serbest şekilde sonda aracılığı ile mesaneye verilir. Mesane kapasitesinin üst sınırına kadar doldurulur. Floroskopi altında üriner sistemin mesane dolum ve miksiyon fazında spot radyografiler alınır. Temel endikasyonu vezikoüreteral reflüdür. İyotlu kontrast maddeye ciddi reaksiyon hikayesi ve akut dönem üriner sistem enfeksiyonu bu işlem için kontrendike durumlardır (44, 46).

2.8.6. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Üriner sistem incelemesinde taş, kalsifikasyon araştırılıyorsa kontrastsız BT tetkiki önerilir. Taş araştırılmasında üreter taşlarını daha iyi görüntüleyebilmek için ince kesit ile çalışılmalıdır. Kontrastsız BT'nin üriner sistemdeki diğer bir endikasyonu anjiyomyolipomdur. Eğer kitle bu ön tanı ile geliyorsa lezyon içindeki yağı saptayabilmek için öncelikle kontrastsız BT tetkik tercih edilir. AML dışında özellikle kitle lezyonlarının araştırılmasında kontrastlı BT tetkiki uygulanır. Kontrast madde bolus tarzında verilmelidir. Arteriyel fazda korteks kontrastlanmış ancak medulla henüz kontrastlanmamıştır. Birçok lezyon bu kortikomedüller fazda böbreğe göre daha hipodens olarak görülmektedir. Nefrogram ve pyelogram fazlarında alınan görüntüler ile inceleme tamamlanır (14, 44, 46).

2.8.7. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

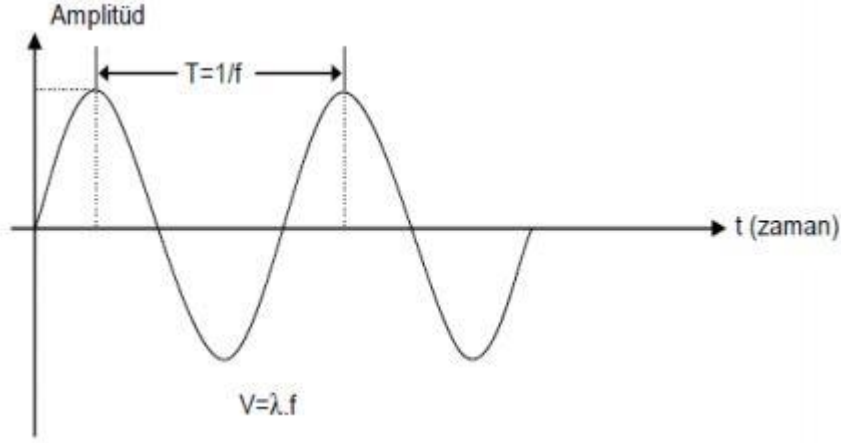
Böbrek kitlelerin saptanması ve karakterizasyonunda, standart yöntem BT'dir. Ancak iyonizan radyasyon içermesi ve iyotlu kontrast madde kullanılması BT'nin dezavantajlarıdır. Özellikle genç erişkin ve çocuklarda radyasyonun sorun olması nedeni ile böbrek fonksiyonlarının korunmasının önemli olduğu hastalarda kullanımın daha sınırlı olmasından bu hasta grubu için MRG incelenmesi tercih edilmelidir. MR ürografi incelemesi transizyonel hücreli karsinomun, renal donörlerin ve transplante edilmiş böbreklerin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bilgiler sağlar (45, 46).

2.8.8. Ultrasonografi (US)

Birim zamanda (sn) içerisindeki titreşim sayısına frekans denir. Bir ortam içerisinde oluşan mekanik titreşimlerin frekansı 16-20.000 aralığında olduğu zaman insan kulağı bu titreşimleri algılayabilir. Titreşimlerin frekansı 20'den az olduğunda infrases, 20.000'den fazla olduğunda ultrases adını alır. İnfra ve ultrases insan kulağı tarafından duyulmaz. Tıpta tanınan alanda kullanılan ultrasesin frekansı rutin uygulamalarda 2-15 megahertz (Mhz) arasındadır (47).

Ultrases mekanik, piezoelektrik ve magnetostriktif metodları ile elde edilir. Günümüzde en çok yüksek frekanslı ses elde etmek için piezoelektrik olaydan yararlanılmaktadır. Piezoelektrik olay kısaca elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metodudur. Elektriksel uyarımın, özel olarak yapılmış kristalde meydana getirdiği mekanik kompresyon ultrases olarak çevreye yayılırken, kristale dışarıdan isabet eden ultrasesin mekanik basıncı, kristali kompresyona uğrattığında elektriksel sinyaller ortaya çıkar. Önceleri ultrasesin kaynağı olan bu kristaller quartz gibi doğal maddelerden yapılırken, günümüzde yapay seramikler istenen frekansta ultrases enerjisini kullanımımıza sunmaktadır. Bu amaçla üretilmiş seramik disklerle çevirici anlamına gelen transdüser adı verilir. Transdüserler kurşun, zirkonat, titanat gibi seramiklerden imal edilmekte ve prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Seramik disklerin kalınlığı, ürettikleri sesin frekansı ile ters orantılıdır. Kalınlık azaldıkça frekans artar (47).

Dalga özelliği taşıyan her enerjide olduğu gibi, ses enerjisinin de bir frekansı ve dalga boyu vardır. Buna bağlı ortam içerisinde yayılım hızı bulunmaktadır (Bkz. Şekil 2.6). Sesin ortam içerisindeki yayılım hızı, ortamın yoğunluğuna ve elastisitesine bağlıdır. Elastisite hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku karakteristiğidir. Sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktör olup doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Biyolojik dokularda sesin yayılım hızı ortalama 1540 m/sn' dir (47).



Şekil 2.6. Ses dalgasının amplitüd, periyod (T), frekans (f) ve dalga boyu (λ)

Ortamin sesin yayılımına gösterdiği dirence ise akustik empedans denir ve ortamın yoğunluğu ve ortamdaki sesin yayılım hızının çarpımına eşittir. Ses akustik empedansları eşit olan başka bir ortama geçerken yansıma olmaksızın yoluna devam eder. Akustik empedansları farklı olan dokular arasında, ortamların akustik empedansları arasındaki farka bağlı olarak değişen oranlarda ses yansıması gerçekleşmektedir. İki farklı ortam arasındaki sesin yansıma miktarı şu şekilde formülize etmek mümkündür (47):

$$R (\text{yansıma miktarı}) = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1}$$

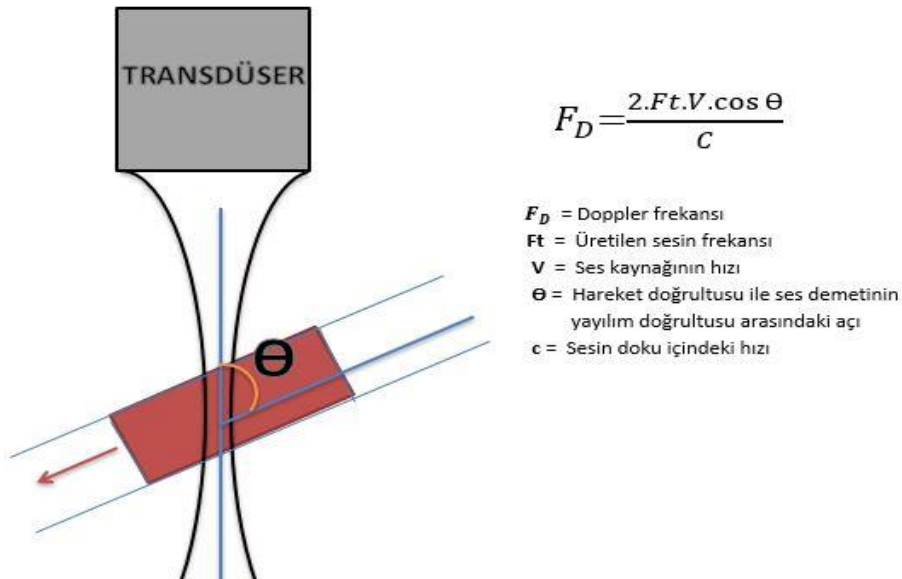
Z1: İlk ortamın akustik empedansı, Z2: İkinci ortamın akustik empedansı

Ultrasonografi ses dalgalarından faydalanılarak vücutta bulunan doku ve organların incelenmesine olanak sağlayan görüntüleme modalitesidir. İnsanların duyabileceği frekansın çok üzerindeki frekanslarda ses dalgası üretildikten sonra oluşan ses dalgaları doku ve organlara iletilir. Yansıyıp geri dönen ses dalgaları çeviricide saptanıp cihazın değerlendirme ve görüntü oluşturma işlemlerinden geçirildikten sonra gri tonlardan oluşmuş bir resme dönüştürülür (45, 46). Ultrasonografi nispeten ucuz olması, iyonize edici radyasyon kullanmaması ve tekrar edilebilirliği nedeniyle üriner sistem incelemelerinde ilk görüntüleme yöntemidir (45).

2.8.9. Doppler Ultrasonografi (US)

Ses enerjisi geçtiği ortamın özelliklerine bağlı olarak bir dizi değişikliklere maruz kalır. Bu değişikliklerden en önemlisi hareketli ortamların yansıttıkları sesin frekansı üzerinde yaptıkları gelmektedir. Hareket eden bir ses kaynağının, dinleyicinin pozisyonuna göre sesin frekansında meydana getirdiği değişiklikleri ilk kez 1843'te Avusturyalı fizikçi J. Chiristian Doppler keşfetmiştir. Ortam şartları değiştirilmediğinde ses enerjisinin özellikleri değişmez. Ancak ortam şartları sabit iken, enerji üreten kaynağın veya algılayıcı sisteminin hareket etmesi ve algılayıcı sisteme göre pozisyonunun değişmesi sonucu enerjinin yapısında değişiklikler meydana gelmektedir. Enerjide izlenen harekete bağlı değişime Doppler kayması denilir. Vücudumuzda hareketli olan kalp, damarlar ve damar içerisindeki eritrositler ses kaynağından çıkan sesin frekansını değiştirirler (47).

Doppler kaymasına etki eden faktörler; sesin frekansı, ses kaynağının hızı, hareketin doğrultusu ile ses demetinin yayılım doğrultusu arasındaki açının (Θ açısı) kosinüsü, sesin geçtiği doku içerisindeki hızı olarak sayılabilir. Tüm bu etkiler Doppler eşitliği denkleminde $\Delta F = 2 \times F_t \times V \times \cos \Theta / c$ görüldüğü gibi belirtilmektedir. Bu eşitlikte en önemli parametre Θ açısıdır. Bu açının 90 dereceye yaklaşması Doppler şiftini küçültecek, 90 derece olduğunda sıfırlayacaktır (47).



Şekil 2.7. Doppler kaymasının formülü ve şematik gösterimi.

Doppler US' deki inceleme parametreleri başlıca kan akımının hızını belirleyen frekans kayması ve transdüsera dönen akımın yönünü belirleyen faz değişikliğidir. Faz değişikliğine göre kırmızı ya da mavi renk kodlaması gerçekleştirilirken ilgili renklerin açık ya da koyu tonda görülmesi frekans kaymasının bir sonucudur. Yavaş akımlar için yüksek, hızlı akımlar için ise düşük frekanslı transdüserler kullanılmalıdır (47).

Doppler ultrasonografide inceleme parametreleri şunlardır:

Pulse repetition frequency (PRF): Transdüserde bulunan kristalde oluşturulan pulsların tekrarlanma frekansına puls tekrarlanma frekansı (PRF) adı verilir. PRF, transdüserden birim sürede gönderilen puls sayısıdır. PRF kontrolü manuel olarak yapılabileceği gibi bazı cihazlarda mevcut kontrol mekanizması ile örnek volümün derinliğine göre otomatik olarak da ayarlanabilmektedir. Doppler frekans kayması, PRF ile örneklenecek oluşturulduğundan, doğru bir biçimde ölçümleme için, doku içine gönderilen US pulsu geri alınmadan yeni bir puls gönderilmemelidir. Doppler pulsunun inceleme alanına ulaşması ve bir o kadarda transdüsera geri dönme süresine ihtiyaç göstermesinden dolayı örnekleme frekansı (PRF), ölçülecek Doppler kaymasının en az 2 katı değerde tutulmalıdır. Bu kritik değer Nyquist limiti olarak adlandırılır ve $V_{max} = c(PR F)/4 \times \cos \theta$ olarak formülüne edilir. Burada V_{max} damar içerisindeki maksimum akım hızını, c sesin dokudaki ortalama hızını (1540m/sn), F_0 transdüser frekansını, $\cos \theta$ Doppler açısını göstermektedir. Doppler frekansını artırmak için PRF ve/veya Doppler açısı yüksek değerde tutulmalıdır. Nyquist limiti aşıldığında akımlar hatalı olarak ters yönde algılanacaktır. Bu durum "aliasing" olarak adlandırılır. Aliasinge yol açan problemlere karşı ilk yapılacak değişiklik örnekleme hızını artırmaktır (47).

Geliş açısı: Doppler eşitliğinde geliş (insonasyon) açısı, Doppler kaymasını etkileyen parametrelerden biri olarak belirtilmiştir. Ultrasonografik dalga incelenecek damara dik açı ile gelirse, formüldeki eşitlik gereği 90° 'nin cosinüsü 0 olacağından teorik olarak Doppler shifti frekansı elde edilemeyecektir. Bu nedenle Doppler incelemelerinde kullanılacak en uygun insonasyon açısı değerleri 30° - 60° ler arasında değişmektedir (47).

Örnek Volüm (Sample volüm): Örnek volüm olarak ifade edilen parametre, akım açısından kontrol edilecek doku volümünü işaret etmektedir. Birçok sistemde örnek volüm, kullanılan transdüserin odak özelliklerine ve bir sonografik atım içerisindeki siklusların sayısına göre değişiklik göstermekte ve de ayar edebilmektedir (47).

Duvar Filtreleri: Yüksek frekansları geçiren, düşük frekansları zayıflatan adaptif duvar filtreleri kapiller bölge dışındaki damarsal yapıların sesi kuvvetle yansıtma etkisini önlemek için kullanılır (47).

Çerçeve hızı (frame rate): Görüntü oluşturma ve tekrarlama hızı olarak tanımlanmaktadır (47).

2.8.9.1. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)

Klinik radyolojik uygulamalarda Doppler teknikleri arasında en sık kullanılan teknik renkli Doppler ultrasonografidir. Doppler ölçümlerinden edinilen frekans değişiklik bilgileri RDUS tekniğinde görüntünün bir özelliği olarak gösterilmektedir. Hareket eden hedefler B-mod görüntüleme için temel oluşturur. Sinyalin fazı hareketin varlığı ve yönü hakkında bilgiler vermektedir. Yansıyan ekonun frekansındaki değişiklikler ise hedefin hızını gösterir. Kırmızı kan hücrelerinden dönen sinyaller proba yaklaşımları ya da uzaklaşımlarına göre farklı renkte gösterilir. Rengin tonundaki koyuluk ve açıklık nisbi frekans değişikliklerini anlatır. Transdüser doğru akımlar kırmızı, transdüserden uzaklaşan akımlar mavi renkte, hızlı akımlar açık, yavaş akımlar ise koyu tonlarda kodlanmaktadır (48).

Doppler frekansındaki değişiklikleri göstermek için renk saturasyonunun kullanılması, açı değişikliklerine dikkat etmek şartıyla görüntüden hızın tahmin edilebilmesini sağlar. Görüntüleme alanının tamamında akımın gösterilmesi, ilgili damarın pozisyon ve oryantasyonunun tümüyle gözlenebilmesine olanak sağlar. Damarın duvarındaki akım kontrast bilgisi bize gri skalada görülemeyecek kadar küçük damarları ve duvar düzensizlikleri gösterir (48).

2.8.9.2. Power Doppler Ultrasonografi (PDUS)

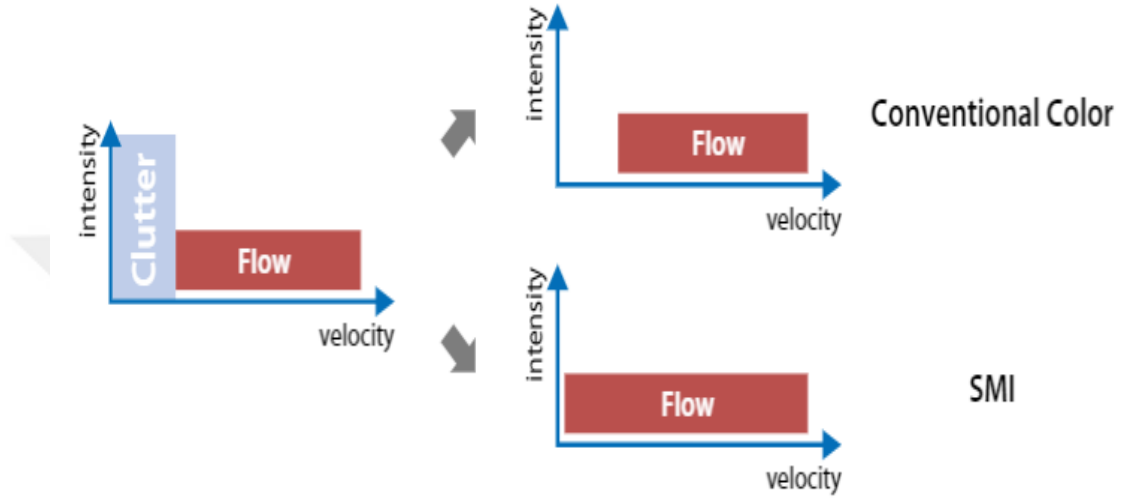
Power Doppler incelemede Doppler sinyallerinin yönlerine bakmaksızın hareketli tüm parçacıklarının toplam gücünü gösteren bir renk haritası kullanılmaktadır. Frekans değişiklikleri gösterilmediği için aliasing artefaktı yoktur. Görüntü akımın yönü ve hızı hakkında bilgi vermez. Power Doppler görüntüleme renkli Doppler ile kıyaslandığında açığa daha az bağımlılık gösterir. Ancak Doppler bilgileri daha uzun bir sürede toplandığından hareketlere karşı hassas bir uygulamadır. Gürültü homojen bir zemin rengi olarak gösterilir ve görüntüyü fazla bozmaz. Bu sayede cihazın dinamik aralığı artar ve daha yüksek kazanç ayarları ve akım duyarlılığı kullanılabilir. Power Doppler, özellikle stenotik ve regürjitan jetlerin daha iyi karakterize edilmesinde, plasental ve fetal organlardaki kan akımlarının değerlendirilmesinde, tümöral neovaskülarizasyona bağlı oluşan yavaş kan akımlarının görüntülenmesinde, aterosklerotik plakların belirlenmesinde, kas ve iskelet sisteminin inflamatuvar hastalıklarında kullanılmaktadır (48).

PDUS renal transplant olgularının izlenmesinde, normal intrarenal damarlanma, perfüzyon ve kortikal akımların gösterilmesinde akut pyelonefrit tanısında etkindir (48).

2.8.9.3. Superb Microvascular Imaging (SMI)

Ultrason görüntüleme yöntemi olarak yakın zamanda geliştirilen SMI 2014 yılından itibaren rutin klinik uygulamalarda kullanılmaktadır (49). Konvansiyonel Doppler US tekniklerinde Doppler sinyalleri kan akımı ve doku hareketinin toplamından elde edilir. Doku hareketinden kaynaklanan sinyalleri elimine etmek için bu teknikler duvar filtreleri kullanır ve kullanılan bu filtre düşük hızlı akım sinyallerinin kaybına neden olmaktadır. Geleneksel Doppler görüntüleme tekniklerinin sınırlamaları, kontrastlı ultrason ile kısmen üstesinden gelinebilir. Bununla birlikte kontrast madde kullanımı invaziv ve alerji riskinden dolayı sınırlıdır (50,51).

Düşük akımlı sinyalleri, doku hareketlerinden ayırmak amacıyla geliştirilen “superb microvascular imaging” (SMI; Canon Medical Systems, Otawara, Japan) tekniği adaptif duvar filtresi kullanarak küçük çaplı damarları yüksek çözünürlükte ve detayda görüntülenmesine olanak verir. Doku hareketinden kaynaklı sinyaller uzaklaştırılırken düşük hızlı akım sinyalleri korunur (Şekil 2.8) (50, 51, 52).



Şekil 2.8. Konvansiyonel Doppler teknikleri hareket artefaktlarını gidermek için duvar filtresi kullanarak düşük akım hızının kaybına neden olur (6).

SMI tekniği ile tek renk (mSMI) veya renkli (cSMI) mod olmak üzere iki ayrı modda görüntüleme yapılabilir. Monokrom modda, küçük ve büyük çapta damarlardan akış sinyalleri alınır ve arka plan bilgileri çıkartılarak gri skala akım haritası oluşturulur. Renkli modda ise aynı damarlara ait akım verileri renk kodlaması ve gri skala haritası ile birlikte verilmektedir (6).

Park ve Ark. (53)’na göre SMI daha fazla sayıda damar saptamada (ortalama damar sayısı, 7.2 ± 3.0 SMI’da, 2.5 ± 2.4 RDUS’da ve 2.8 ± 3.0 PDUS’da), penetran veya dallanan damar morfolojisini göstermede ve hem periferik hem santral vasküler dağılımı göstermede en iyi tekniktir. Yongfeng ve ark. (54)’na göre SMI, power Doppler’den daha fazla sayıda damar saptanır ve duyarlılık artar (%86 vs. %71). Tablo 2.5’de Jiang Z ve arkadaşlarının çeşitli uygulamalarda elde ettikleri sonuçlara göre oluşturdukları tabloda; SMI tekniğinin RDUS,PDUS ve kontrastlı USG ile karşılaştırılması yapılmıştır (49).

Tekniğin Özellikleri	RDUS	PDUS	CEUS	SMI
Küçük damarları saptama yeteneği	Çok Düşük	Düşük	Çok Yüksek	Yüksek
Kalitatif/Kantitatif	Kalitatif	Kalitatif	Kantitatif	Kalitatif
İnvaziv/Non invaziv	Non invaziv	Non invaziv	İnvaziv	Non invaziv
Maliyet	Düşük	Düşük	Görece Yüksek	Düşük

Tablo 2.5. SMI tekniğinin diğer Doppler US görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırılması(49).

SMI tekniğinde daha iyi görüntü elde edebilmek için Park ve arkadaşları (53) bazı öneriler de bulunmuşlardır. SMI tekniğinde damar devamlılığının doğru bir şekilde değerlendirebilmek için operatörün, görüntüyü oluşturmak için elde edilecek süreyi optimize eden zamansal düzeltme fonksiyonu olarak adlandırılan “smoothing time” değerini artırması, böylelikle daha iyi zamansal çözünürlük ve akım sinyali alınabilmesi açısından önemlidir. Mikrodamarların kollapsını önlemek için prob ile fazla basınç uygulanmasından kaçınılabilir. Renk kazancı artırılarak mikrodamarların görünürlüğü ve akım duyarlılığı artırılabilir (49).

SMI tekniği renal transplant olgularında nakil böbreğin damarsal yapılarını yüksek çözünürlükle, detaylı değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Ayrıca günümüzde SMI tekniği yüzeysel organlarda (tiroid, meme, testis gibi) kitle vaskülaritesinin değerlendirilmesinde, testis-over torsiyonunda, karotis plak neovaskülarizasyonu göstermede, lenf nodlarının benign/malign ayrımının yapılmasında, inflamatuvar barsak hastalığında ve kas-iskelet sisteminin inflamatuvar/enfeksiyöz süreçlerinin değerlendirmesinde kullanılmaktadır (55).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Ocak 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında, Organ nakil bölümünde görevli hekimler tarafından muayene edilen, klinik olarak transplant böbrek biyopsisi önerilen ve bölümümüzde biyopsi işlemi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamındaki hastalarda transplante böbrek biyopsisi yeni başlayan proteinüri, serum kreatinin değerinin kalıcı bir şekilde yükselmesi veya tedaviye rağmen serum kreatinin değerinin bazal değerlerine dönmemesi nedeniyle yapılmıştır.

Araştırmamız Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No:5146). Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 23.10.2019 tarih ve 958 no'lu karar ile onay verilmiştir (Ek-1). Hastalara yapılacak ultrasonografi değerlendirmesi öncesi bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onamları alındı.

3.2. Görüntüleme Parametreleri ve Tekniği

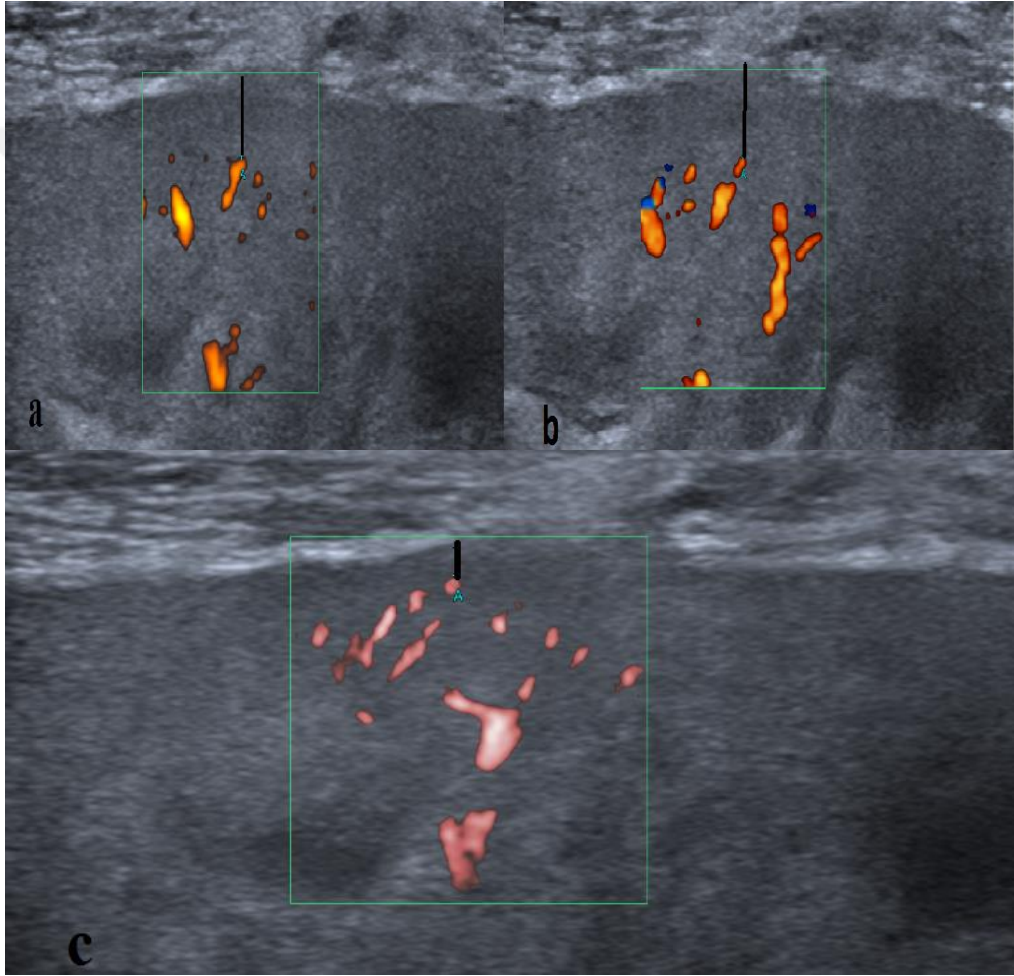
Tüm hastalara biyopsi işleminden önce supin pozisyonunda, yarı aydınlık US odasında, gri skala US, PDUS, RDUS ve SMI incelemeleri yapıldı ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırmak üzere kaydedildi. İncelemelerde Toshiba Aplio 800 US (Canon Medical Systems, Tokyo, Japonya) cihazı ile 10 MHz yüksek frekanslı lineer prob kullanıldı. Konvansiyonel Doppler US ve SMI tekniğine ait parametreler Tablo 3.1' de belirtildiği gibi uygulanmıştır.

Parametreler	Frekans	Puls Tekrarlama Frekansı	Mekanik indeks	Renk kazancı
RDUS	10 MHz	9-14	1.5-1.6	39
PDUS	10 MHz	10-15	1.5-1.6	47
SMI	10 MHz	0.8-1.2	1.5-1.6	40

Tablo 3.1. Araştırmada kullandığımız RDUS, PDUS ve SMI tekniklerine ait parametreler

3.3. Ölçümler

Yapılan incelemede transplant böbreğin alt polü düzeyinde renkli Doppler ultrasonografi (RDUS), power Doppler ultrasonografi (PDUS) ve superb microvascular imaging (SMI) teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın vasküler yapı arasındaki mesafe ölçüldü (Şekil 3.1). Ayrıca böbrek boyutları, böbrek alt polde arkuat arter düzeyinden ölçülen rezistif indeks (RI) değerleri, renal arter akım hızları ölçülmüştür.



Şekil 3.1. Power Doppler (a), renkli Doppler (b), SMI (c) teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın vasküler yapı arasındaki mesafenin ölçüm

3.4. İstatistik Analiz

Çalışmamızın örnek genişliğini hesaplamada, her değişken için Power (Testin Gücü) en az %80 ve 1. tip hata %5 alınarak belirlenmiştir. Çalışmadaki sürekli ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov ($n>50$) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve ölçümler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır.

Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum, maksimum; kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. CADI gruplarına göre “ölçümlerin” karşılaştırılmasında Bağımsız T-testi yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Ki-kare testi kullanılmıştır. Doppler incelemede ölçülen böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe ölçümlerinin, CADI düzeyini öngörmesi amacıyla; Eğri altında kalan alan (AUC), Sensitivite-Spesifite değerleri ve Kesim (cut off) değerleri” ROC analizi ile belirlenmiştir.

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ver.24 paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

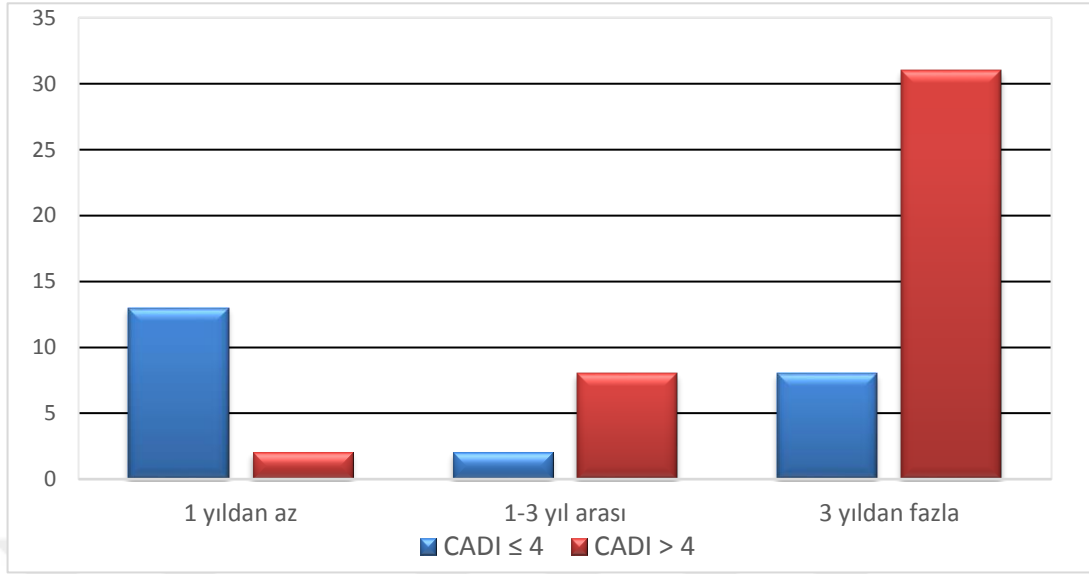
4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümünde rejeksiyon ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan 68 renal transplantlı olgu biyopsi işlemi öncesinde renal Doppler USG ile değerlendirildi. Olguların bir tanesinde yapılan biyopsi sonucunda glomerül izlenmezken, iki tanesinde iki adet, bir tanesinde üç adet glomerül izlenmiş ve yetersiz glomerül sayısı nedeniyle patolojik değerlendirme yapılamayan bu dört olgu çalışma dışı bırakılmıştır.

Altmış dört olgudan alınan biyopsi örneklerinde ortalama 14,36 glomerül (en az 7 – en çok 35) bulunmaktaydı. Böbrek boyut ortalamaları 113.2 mm ölçüldü. Olguların 20'si (%31,25) kadın 44'ü (%68,75) erkekti. Olguların yaş ortalaması 38,42, en düşük yaş 8 en yüksek yaş 64 idi. Olgularda en yüksek renal arter hızı 201/43 cm/sn iken en düşük 45/15 cm/sn ölçüldü.

Renal transplantasyondan sonra geçen süre ortalaması 6,5 yıldır. Renal transplantasyon süresi bir yılın altında olan 15 (%23,44) olgu, bir ila üç yıl arasında olan 10 (%15,62) olgu, 3 yıl ve üzerinde 39 (%60,94) olgu bulunmaktaydı.

Renal transplantasyondan sonra bir yıldan az süre geçmiş 15 olgunun CADI skoru ortalaması 1,87 olup 13 tanesinin (%86,7) CADI skoru 4' ün altında, 2 tanesinin (%13,3) CADI skoru 4' ün üzerinde bulunmuştur. Transplantasyon sonrası bir ila üç yıl süre geçmiş olan 10 olgunun CADI skor ortalaması 6,6 olup 2 tanesinin (%20) CADI skoru 4' ün altında, 8 tanesinin (%80) CADI skoru 4' ün üzerinde bulunmuştur. Transplantasyon sonrası üç yıldan fazla süre geçmiş olan 39 olgunun CADI skor ortalaması 7,56 olup 8 tanesinin (%20,5) CADI skoru 4' ün altında, 31 tanesinin (%79,5) CADI skoru 4' ün üzerinde bulunmuştur (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. CADI skoru ile transplantasyondan sonra geçen süre arasındaki ilişki

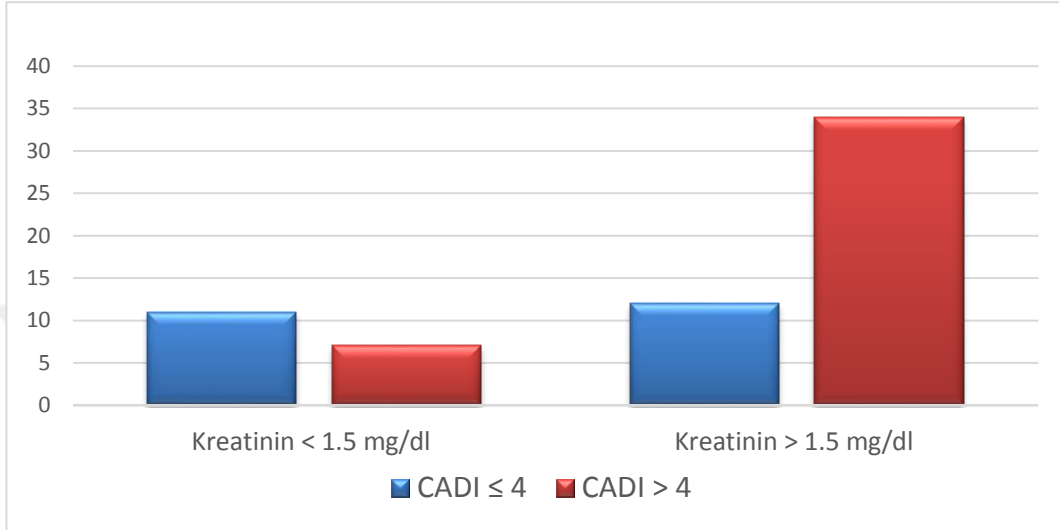
Transplantasyondan sonra geçen süre ile CADI skoru arasında yüksek derece pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). Nakil sonrası organ hasarı özellikle birinci yıldan sonra belirgin olarak artış göstermektedir (Tablo 4.1).

		CADI skoru				*p.
		CADI ≤ 4		CADI > 4		
		n	%	n	%	
Renal transplantasyondan sonra geçen süre (yıl)	<1 yıl	13	86,7	2	13,3	<,001
	1-3 yıl arası	2	20,0	8	80,0	
	>3 yıl	8	20,5	31	79,5	
Kreatinin (mg/dl)	<1.5	11	61,1	7	38,9	,009
	>1.5	12	26,1	34	73,9	
Rezistif İndeks	<0.70	18	40,0	27	60,0	,297
	>0.70	5	26,3	14	73,7	

Tablo 4.1. CADI skoru ile renal transplantasyondan sonra geçen süre, kreatinin ve rezistif indeks arasındaki ilişki. n: Sayı, %: Yüzde, *: Ki-kare testi kullanılmıştır.

Serum kreatinin değeri <1.5 mg/dl altındaki 18 olgunun ortalama CADI skoru 3,61 olup 11 tanesinin (%61,1) CADI skoru 4' ün altında , 7 tanesinin (%38,9) CADI skoru 4' ün üzerinde bulunmuştur. Kreatinin seviyesi >1.5 mg/dl

üzerindeki grupta bulunan 46 olgunun ortalama CADI skoru 7,04 olup 12 tanesinin (%26,1) CADI skoru 4' ün altında, 34 tanesinin (%73,9) CADI skoru 4' ün üzerinde bulunmuştur. Kreatinin değeri ile CADI skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,009$) (Tablo 4.1).

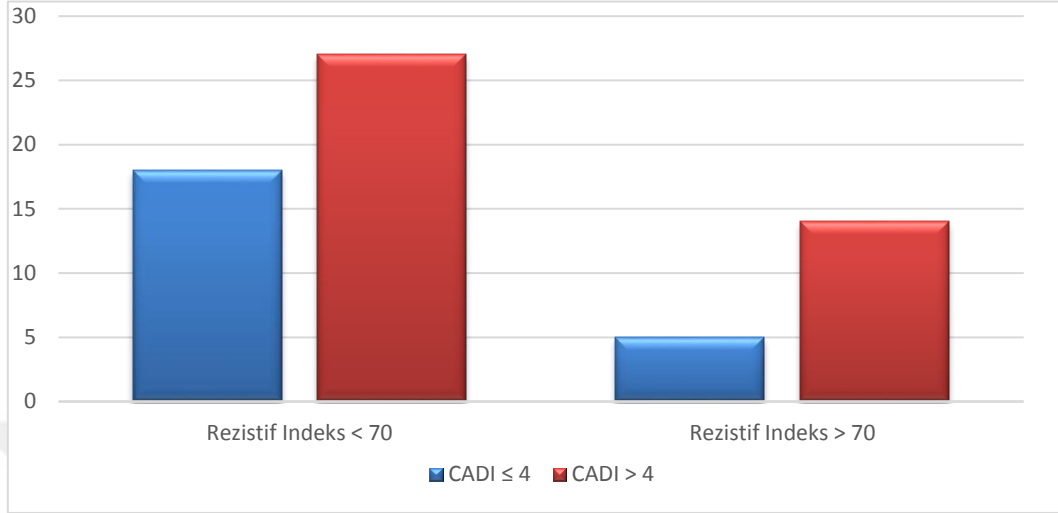


Grafik 4.2. CADI skoru ile kreatinin arasındaki ilişki

Renal transplantasyondan sonra bir yıldan az süre geçen 15 olgunun 8 tanesinin (%53,3) kreatinin değeri <1.5 mg/dl altında, 7 tanesinin (%46,7) kreatinin değeri >1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. Renal transplantasyondan sonra bir ila üç yıl geçen 10 olgunun 3 tanesinin (%30,0) kreatinin değeri <1.5 mg/dl altında, 7 tanesinin (%70,0) kreatinin değeri >1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. Renal transplantasyondan sonra üç yıldan fazla süre geçen 39 olgunun 7 tanesinin (%17,9) kreatinin değeri <1.5 mg/dl altında, 32 tanesinin (%82,1) kreatinin değeri >1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. Kreatinin değerleri ile renal transplantasyondan sonra geçen süre arasındaki ilişki arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,035$) (Tablo 4.2).

Çalışmamızda RI değeri 0.70 altında 45 olgu , 0.70 üzerinde 19 olgu bulunmaktaydı. Yüksek RI değeri olan 19 olgunun 5 tanesinin CADI skoru düşük, 14 tanesinin CADI skoru yüksek bulunmuştur. Düşük RI değeri olan 45 olgunun 18 tanesinin CADI skoru düşük, 27 tanesinin CADI skoru yüksek bulunmuştur.

CADI skoru ile RI değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.1).



Grafik 4.3. CADI skoru ile RI arasındaki ilişki

RI değeri 0.70' in altındaki olguların 15 tanesinin (%33,3) kreatinin değeri 1.5 mg/dl altında, 30 tanesinin (%66,7) kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. RI değeri 0.70 üzerindeki 19 olgunun 3 tanesinin (%15,8) kreatinin değeri 1.5 mg/dl altında, 16 tanesinin (%84,2) kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. RI değeri ile kreatinin arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

		Kreatinin(mg/dl)				*p.
		<1.5		>1.5		
		n	%	n	%	
Renal transplantasyondan sonra geçen süre	<1 yıl	8	53,3	7	46,7	,035
	1-3 yıl arası	3	30,0	7	70,0	
	>3 yıl	7	17,9	32	82,1	
Rezistif indeks	<0.70	15	33,3	30	66,7	,154
	>0.70	3	15,8	16	84,2	

Tablo 4.2. Kreatinin değeri ile renal transplantasyondan sonra geçen süre ve rezistif indeks arasındaki ilişki , n: Sayı, %: Yüzde, *: Ki-kare testi kullanılmıştır.

Toplam 64 olgunun histopatolojik olarak elde edilen CADI skoru değerlendirildi. CADI skoru 4 ve 4' ün altında ile 4' ün üstünde olan değerlere göre olgular düşük ve yüksek CADI skor gruplarına ayrıldı. Yirmi üç olguda düşük CADI skoru , 41 olguda yüksek CADI skoru saptandı. Düşük CADI skorlu 23 olgunun CADI skor ortalaması 1,77 olarak hesaplandı. Yüksek CADI skorlu 41 olgunun CADI skor ortalaması 8,49 olarak hesaplandı. Düşük CADI skoruna sahip olguların yaş ortalaması 34,29 iken yüksek CADI skorlu olguların yaş ortalaması 41,66 olarak hesaplandı. RI değerleri düşük ve yüksek CADI skorlu olgularda sırasıyla 0.62 (0.40-0.77) ve 0.66 (0.54-0.88) olarak saptandı. Düşük CADI skoruna sahip olguların kreatinin değer ortalaması 1,68 mg/dl, yüksek CADI skoruna sahip olguların kreatinin değeri 2,46 mg/dl olarak sonuçlandı (Tablo 4.3).

	CADI ≤ 4 (n = 23)	CADI > 4 (n=41)
CADI skoru	1,77	8,49
Yaş (yıl)	34,29	41,66
Kadın / Erkek oranı	1/3.6	1/3.1
RI değeri	0.62	0.66
Kreatinin (mg/dl)	1,68	2,46
Transplantasyondan sonra geçen süre (yıl)	3,48	7,92

Tablo 4.3. Düşük ve yüksek CADI skoruna göre olguların yaş, kadın-erkek oranı, RI değeri, kreatinin ve transplantasyon sonrası geçen süre ile ilişkileri

Olguların renkli Doppler incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe CADI skoru 4 ve altında olan olgularda ortalama 1,49 mm , CADI skoru 4' ün üzerinde olan olgularda ortalama 2,33 mm ölçüldü. Renkli Doppler incelemede ölçülen böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe açısından yüksek ve düşük CADI skoruna sahip bu iki grup arasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,006$) (Tablo 4.4). Olguların power Doppler incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe CADI skoru 4 ve altında

olan olgularda ortalama 0,70 mm , CADI skoru 4' ün üzerinde olan olgularda ortalama 1,70 mm ölçüldü. Power Doppler incelemede ölçülen böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe açısından yüksek ve düşük CADI skoruna sahip bu iki grup arasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,002$) (Tablo 4.4).

		N	Ortalama	Standart deviasyon	Min. (mm)	Max. (mm)	*p.
Renkli Doppler	CADI $\leq$ 4	23	1,4957	1,09813	0	4,30	0,006
	CADI $>$ 4	41	2,9634	2,32957	0,7	13,00	
	Toplam	64	2,4359	2,09060	0	13,00	
Power Doppler	CADI $\leq$ 4	23	0,7043	0,85412	0	3,10	0,002
	CADI $>$ 4	41	1,7049	1,33958	0	5,10	
	Toplam	64	1,3453	1,27602	0	5,10	
cSMI	CADI $\leq$ 4	23	0,2652	0,50507	0	1,60	0,018
	CADI $>$ 4	41	1,3951	2,19123	0	13,00	
	Toplam	64	0,9891	1,85371	0	13,00	
mSMI	CADI $\leq$ 4	23	0,2000	0,40564	0	1,20	0,027
	CADI $>$ 4	41	1,2341	2,15738	0	13,00	
	Toplam	64	0,8625	1,80629	0	13,00	

Tablo 4.4. Renkli Doppler, power Doppler, cSMI, mSMI incelemede ölçülen kapsül-damar mesafelerinin ortalama, standart deviasyon, minimum ve maksimum değerleri. N: Sayı, Min: Böbrek kapsülü ile damar arasındaki en yakın mesafe, Max: Böbrek kapsülü ile damar arasındaki en uzak mesafe, *: Bağımsız (independent) T-testi

Olguların renkli SMI (cSMI) ile incelemede böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe CADI skoru 4 ve altında olan olgularda ortalama 0,26 mm , CADI skoru 4' ün üzerinde olan olgularda ortalama 1,39 mm ölçüldü. cSMI incelemede ölçülen böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe açısından yüksek ve düşük CADI skoruna sahip bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,018$) (Tablo 4.4). Son olarak yapılan monokrom SMI (mSMI) incelemede böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe CADI skoru 4 ve altında olan olgularda ortalama 0,20 mm, CADI skoru 4' ün üzerinde olan olgularda ortalama 1,23 mm ölçüldü. Monokrom SMI incelemede ölçülen böbrek kapsülü

ile damar arasındaki mesafe açısından yüksek ve düşük CADI skoruna sahip bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,027$) (Tablo 4.4).

Renal transplantlı olgularda CADI skorunu öngörmeye kullanılan Doppler tekniklerinin tanısal etkinlikleri ROC (Receiver Operator Characteristics) eğrisi ve AUC (Area Under Curve) analizleri ile değerlendirilmiştir.

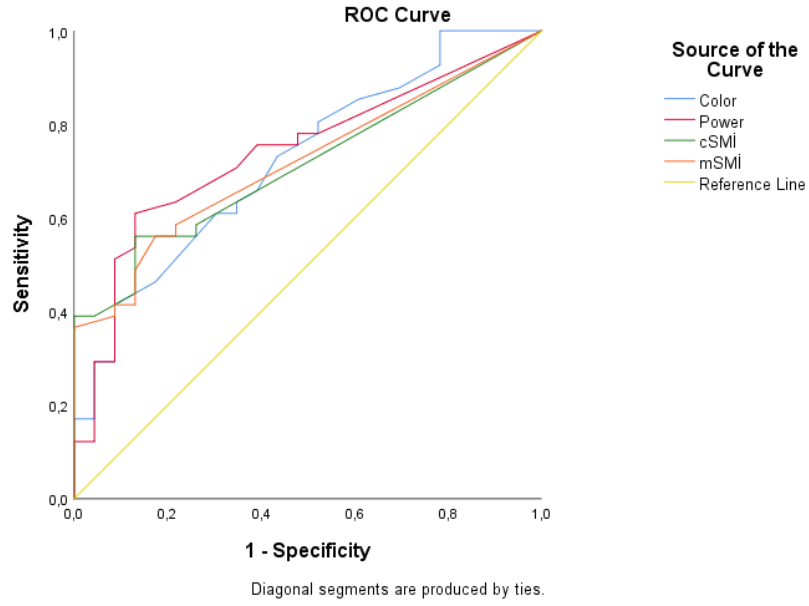
CADI skorunu öngörmeye AUC değerleri renkli Doppler için 0,722, power Doppler için 0,740, cSMI için 0,712, mSMI için 0,718 olarak hesaplanmıştır. Birbirine yakın olmakla beraber en yüksek AUC değeri power Doppler tetkikinde hesaplanmıştır.

Tablo 4.5' te gösterilen AUC sonuçlarına göre CADI skorunu öngörmeye etkin inceleme yöntemleri olduğu görülmektedir. Sensitivitesi en yüksek olan test %68 ile power Doppler tekniği , spesifitesi en yüksek olan test ise %87 ile cSMI tekniği olarak bulunmuştur. cSMI ve mSMI tekniklerinin duyarlılıkları %56 ile benzer olmakla beraber cSMI tekniğinin spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. En düşük spesifite ise renkli Doppler tekniğinde bulunmuştur.

Doppler tekniği	AUC	p.	*Cut-Off	Sensitivite	Spesifite
Renkli Doppler	0,722	0,003	1,90	0,634	0,652
Power Doppler	0,740	0,002	1,15	0,683	0,696
cSMI	0,712	0,005	0,80	0,561	0,870
mSMI	0,718	0,004	0,65	0,561	0,826

Tablo 4.5. Renal transplantlı olgularda düşük ve yüksek CADI gruplarına göre; eğri altında kalan alanı (AUC), Cut-Off değerleri ve tanı testleri

*Doppler teknikleri ile ölçülen böbrek kapsülü ve damar mesafesinin milimetre cinsinden kesim değerleri



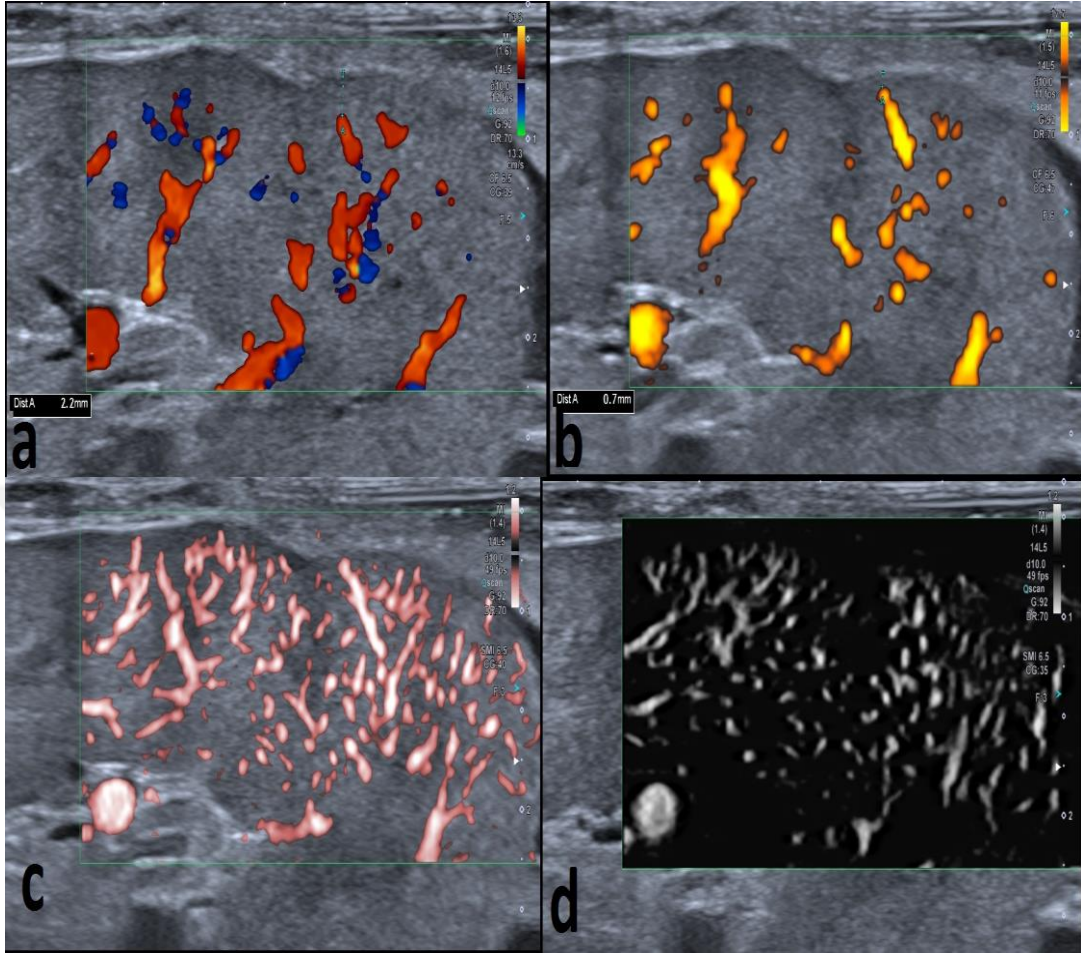
Şekil 4.1. CADI skorunu öngörmeye Doppler inceleme tetkiklerinin etkinlikleri için ROC eğrisi

ROC analizi sonucuna göre düşük ve yüksek CADI skorunun ayırt edilmesinde renkli Doppler incelemede kesim değeri (Cut-Off); %63 sensitivite ve %65 spesifite ile 1.90 mm bulunmuştur (Şekil 4.1).

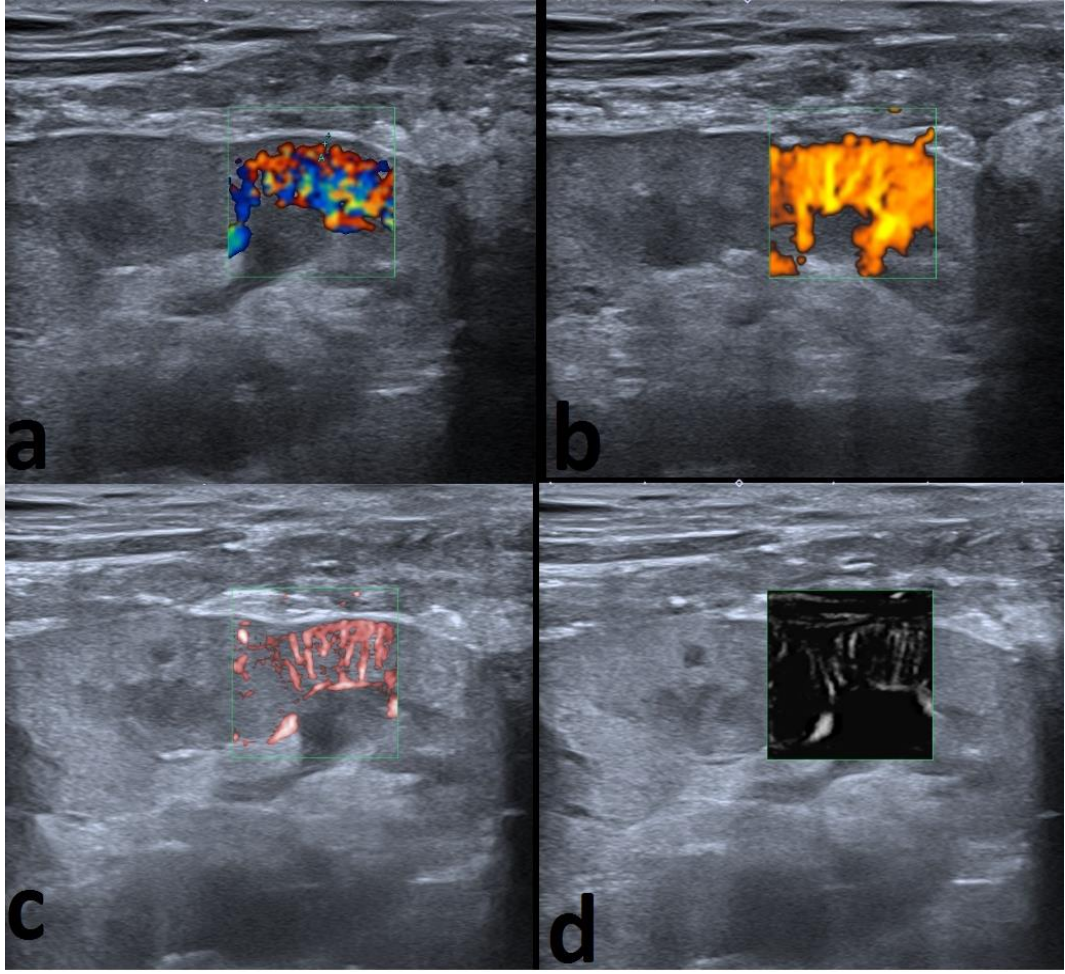
ROC analizi sonucuna göre düşük ve yüksek CADI skorunun ayırt edilmesinde power Doppler incelemede kesim değeri (Cut-Off); %68 sensitivite ve %70 spesifite ile 1.15 mm bulunmuştur (Şekil 4.1).

ROC analizi sonucuna göre renal transplantasyonlu olgularda düşük ve yüksek CADI skorunun ayırt edilmesinde cSMI kesim değeri (Cut-Off); %56 sensitivite ve %87 spesifite ile 0.85 mm bulunmuştur. Son olarak düşük ve yüksek CADI skorunun ayırt edilmesinde mSMI kesim değeri (Cut-Off); %56 sensitivite ve %83 spesifite ile 0.65 mm bulunmuştur (Şekil 4.1).

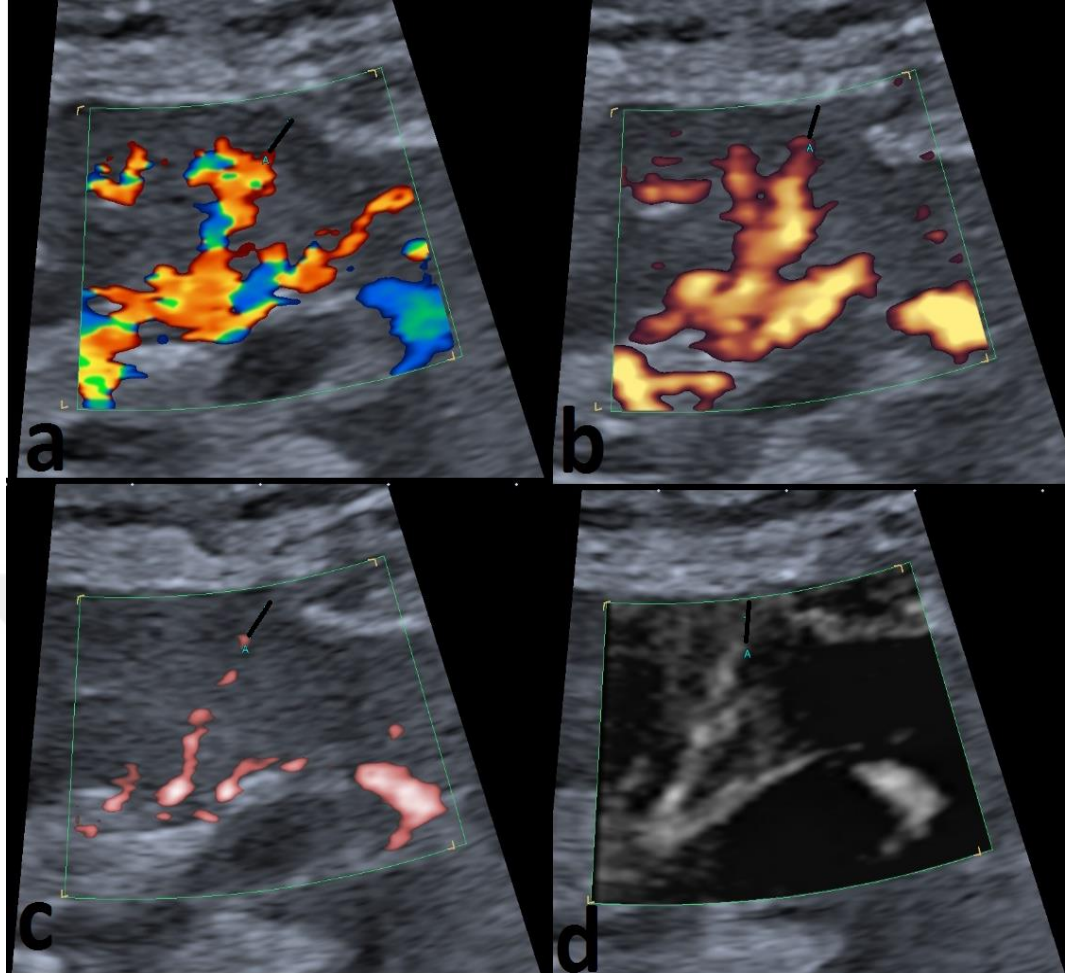
5. OLGU ÖRNEKLERİ



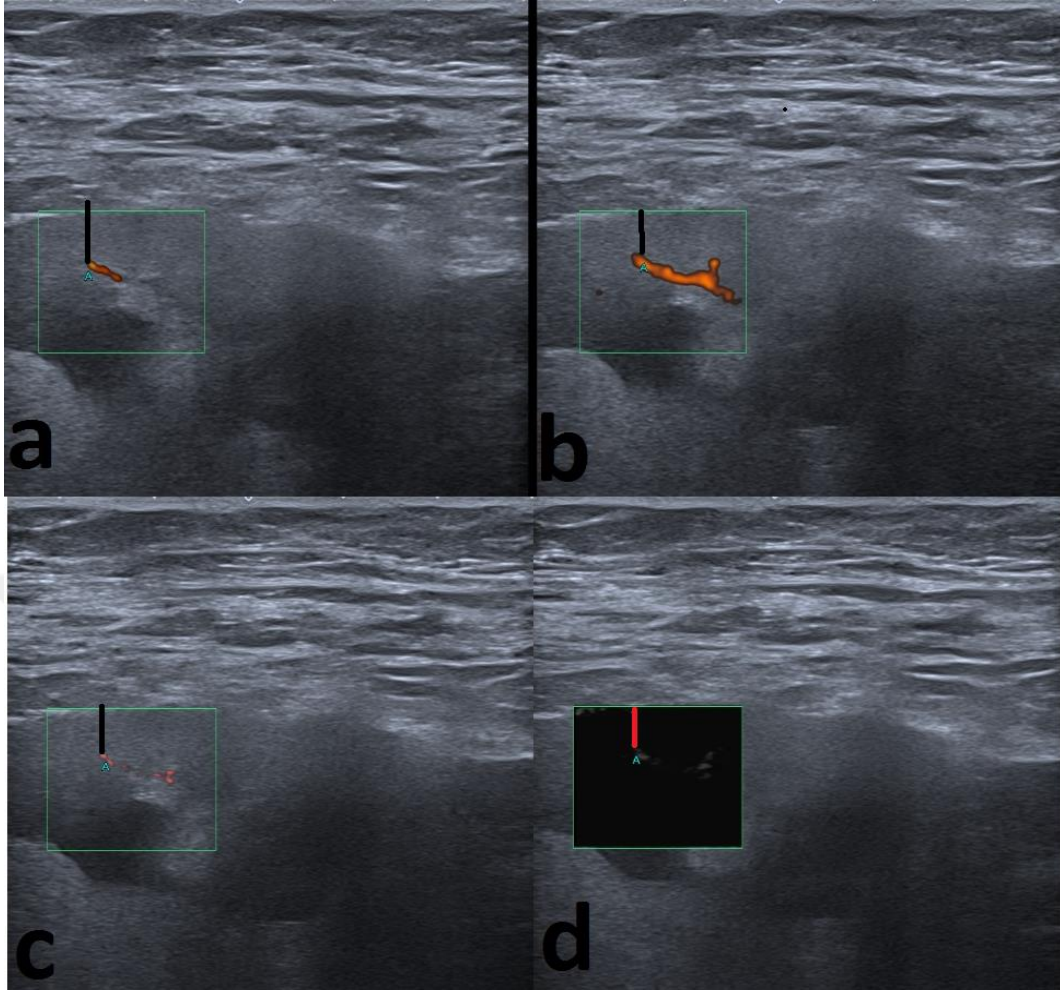
Şekil 5.1. Yirmi üç yaşındaki iki yıl önce böbrek nakli yapılan kadın olgunun a) Renkli Doppler incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe 2,2 mm ölçüldü b) Power Doppler incelemede kapsül-damar mesafesi 0,7 mm ölçüldü. c) cSMI ve d) mSMI görüntülemelerinde periferel vasküler yapının böbrek kapsülüne kadar takip edildiği ve arada mesafe olmadığı görülmektedir. Banff skorlamasından elde edilen CADI skoru 2 olarak hesaplanmıştır ve olgu düşük CADI skor grubunda yer almaktadır. Doppler incelemelerinde hesaplanan kapsül-damar mesafeleri renkli Doppler hariç kesim değerlerinin altında olup patoloji sonucuyla korelasyon göstermektedir. Olgunun ölçülen RI değeri 0.65 ve serum kreatinin değeri 1,16 mg/dl idi.



Şekil 5.2. Yirmi sekiz yaşında dört ay önce böbrek nakli yapılan erkek olgunun a) Renkli Doppler incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe 1,2 mm ölçüldü b) Power Doppler c) cSMI ve d) mSMI görüntülemelerinde böbrek kapsülü ile damarsal yapılar arasında mesafe olmadığı görülmektedir. Patoloji tanısı rejeksiyon için sınır değişiklikler olarak raporlanan olgunun Banff skorlamasından elde edilen CADI skoru 0 olarak hesaplanmıştır. Olgu düşük CADI skor grubunda yer almaktadır. Doppler incelemelerinde hesaplanan kapsül-damar mesafeleri kesim değerlerinin altında olup patoloji sonucuyla korelasyon göstermektedir. Olgunun ölçülen RI değeri 0.46 ve serum kreatinin değeri 1,67 mg/dl idi.



Şekil 5.3. Beş yıl önce böbrek nakli yapılan otuz yaşında erkek olgunun a) Renkli Doppler b) Power Doppler c) cSMI incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe 2 mm ölçüldü d) mSMI görüntülemelerinde böbrek kapsülü ile damarsal yapılar arasında 1.7 mm mesafe bulunmaktadır. Patoloji tanısı C4d pozitif, kronik aktif antikör aracılı rejeksiyon olarak raporlanan olgunun Banff skorlamasından elde edilen CADI skoru 6 olarak hesaplanmıştır. Olgu yüksek CADI skor grubunda yer almaktadır. Doppler incelemelerinde hesaplanan kapsül-damar mesafeleri kesim değerlerinin üzerinde olup patoloji sonucuyla korelasyon göstermektedir. Olgunun ölçülen RI değeri 0.58 ve serum kreatinin değeri 4,54 mg/dl idi.



Şekil 5.4. Kırk dokuz yaşında 13 yıl önce böbrek nakli yapılan kadın olgu a) Renkli Doppler incelemesinde kapsül-damar mesafesi 5.5 mm ölçüldü b) Power Doppler incelemesinde kapsül-damar mesafesi 4.4 mm ölçüldü c) cSMI incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe 4.1 mm ölçüldü d) mSMI görüntülemelerinde böbrek kapsülü ile damarsal yapılar arasında 3.6 mm mesafe bulunmaktadır. Patoloji tanısı C4d pozitif, kronik aktif antikor aracılı rejeksiyon olarak raporlanan olgunun Banff skorlamasından elde edilen CADI skoru 10 olarak hesaplanmıştır. Olgu yüksek CADI skor grubunda yer almaktadır. Doppler incelemelerinde hesaplanan kapsül-damar mesafeleri kesim değerlerinin üzerinde olup patoloji sonucuyla korelasyon göstermektedir. Olgunun ölçülen RI değeri 0.81 ve serum kreatinin değeri 1,94 mg/dl idi.

6.TARTIŞMA

Böbrek nakli son dönem böbrek yetmezliğinde tedavi yöntemidir. Başarılı bir böbrek transplantasyonu hayat kalitesini artırır ve mortaliteyi azaltır. Diyaliz ile karşılaştırıldığında böbrek transplantasyonunun maliyeti daha düşük olduğundan ekonomik açıdan da daha değerlidir (56). Böbrek nakli sonrası komplikasyonları erken tanıyarak nakledilen böbreğin sağ kalımını uzatmak oldukça önemlidir. Erken tanı öncelikle hastanın sağlığını kaybetmesinin önüne geçecek hem de rejeksiyon sonrası gerekebilecek tüm tedavilerin psikolojik, sosyal ve ekonomik yükünü ortadan kaldıracaktır.

Transplante böbreğin fonksiyonunu yitirmesine ve kaybına yol açan birçok etmen mevcuttur. Bunlardan bazıları alıcının yaşı, diyabet, gecikmiş greft fonksiyonu, CMV enfeksiyonu, soğuk iskemi zamanı, nefrotoksik ajanlar ve akut rejeksiyon epizotları sayılabilir (57). Nakil sonrası komplikasyonları tanımak ve böbrek vaskülaritesinin değerlendirmek için Doppler ultrasonografi kullanılmaktadır. RDUS nakil böbreğin takibinde ve yönetiminde başlıca görüntüleme modalitesidir. Rezistivite indeksi (RI) denilen hemodinamik indeks alıcının vasküler kompliance'yi yansıtır. RI değerinin devamlı olarak artış göstermesi de patolojik kabul edilmiştir. Rezistif indeks mikrosirkulasyonu temsil ederek glomeruler fonksiyon ve patolojik durumlar hakkında bilgi verir (58).

$$RI = (\text{pik sistolik hız} - \text{end diastolik hız}) / (\text{pik sistolik hız})$$

Literatürde transplantasyon sonrası erken dönemde RI araştırılmasının kısa dönem allograft monitarizasyonunun iyi bir göstergesi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (59). Krumme ve ark yaptıkları çalışmada 110 stabil böbrek nakilli hastada ortalama RI değerlerini 0.70 ± 0.07 (0.53 - 0.88), ve ortalama PI değerlerini 1.36 ± 0.21 (0.91-1.98) olarak bulmuşlardır (58).

RI değeri ile greft sağ kalımını araştıran 2008 yılına ait bir çalışmada (60) 121 stabil renal transplant hastası ortalama 63.21 ± 19.9 ay boyunca takip edilmiştir. Sınır RI değeri bu çalışmada 0.70 olarak belirlenmiştir. Yüksek RI değeri ileri renal alıcı yaşı, yüksek kan basıncı, proteinüri ve sigara içiciliği ile korele bulunmuştur.

Ayrıca takipte yüksek RI olan grupta diğer gruba oranla istatistiksel olarak daha fazla greft kaybı yaşanmıştır.

Rezistif indeks (RI) değeri ile greft sağkalımı arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada (61) 87 renal transplantlı olguda RI değerleri ile alıcı yaşı, diastolik kan basıncı, histolojik glomerülit arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada literatürdeki birçok çalışmanın aksine RI değerleri ile greft sağkalımı ve histopatolojik bulgular arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (61).

Renal vasküler rezistansı yansıtan RI değeri renal hasarı gösteren önemli bir parametredir. RI değerinin glomerüler skleroz , tübülointerstisyel ve vasküler değişiklikler ile korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (62,63,64). Nakil böbreğin fonksiyonu ve biyopsi sonuçlarını RI değerleri ile karşılaştıran 2005 yılındaki bir çalışmada (65) 52 olgu 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda RI değeri ile yaş, kreatinin klirensi ve histopatolojik sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda RI sınır değeri 0.70 olarak belirlendi. RI değeri 0.70' in altında bulunan 45 olgunun yaş ortalaması 35,67 yıl, 0.70 üzerinde bulunan 19 olgunun yaş ortalaması 44,41 yıl olarak saptanmıştır. Literatürle benzer olarak bizim çalışmamızda da RI değeri ile alıcı yaşı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur.

Schnell ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada (66) akut böbrek yetmezliği şiddetlerine göre 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Evre 0-1 akut böbrek hasarı olan olgularda RI değeri 0.66 (0.62-0.70), evre 2-3 akut böbrek hasarı olan olgularda RI değeri 0.80 (0.72-0.82) olarak ölçülmüştür. Serum kreatinin değeri evre 0-1 böbrek hasarı olan olgularda 72 $\mu\text{mol/L}$ (60-92), evre 2-3 124 $\mu\text{mol/L}$ (85-191) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kronik böbrek hasarı CADI skoruna göre 2 gruba ayrıldı ve CADI skoru 4' ün altında bulunanlar hafif derece kronik böbrek hasarı, 4'ün üzerinde bulunan olgular şiddetli kronik böbrek hasarı olarak gruplandı. Hafif ve şiddetli kronik böbrek hasarı olan grupların sırasıyla RI değerleri ortalamaları 0.62 (0.40-0.77) ve 0.66 (0.54-0.88) olarak hesaplandı. RI sınır değeri 0.70 olarak belirlenip bu iki grup arasında yapılan istatistiksel incelemede RI değeri ile kronik böbrek hasarının derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Renal arter RI değeri ile renal allograft sağkalımı arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada (67) böbrek nakli sonrası 3. ayda 601 olgunun RI değerleri ölçülmüş ve en az 3 yıl takip edilmiştir. Graft kaybı olarak olgunun ölümü, kreatinin klirensinde %50'den fazla düşüş ve diyaliz ihtiyacı kriter olarak belirlenmiştir (67).

Toplam 122 olgunun (%20) RI değeri 0.80 üzerinde ölçülmüştür. RI değeri 0.80 üzerinde olan 122 olgunun 84 tanesinde takip sırasında kreatinin klirensinde %50 ve daha fazla düşüş gözlenmiş ve 57 tanesine diyaliz ihtiyacı gerekmiştir. RI değeri 0.80'nin altında olan 479 (%80) olgunun ise 56 tanesinde takip sırasında kreatinin klirensinde %50 ve daha fazla düşüş gözlenmiş ve 43 tanesine diyaliz ihtiyacı gerekmiştir. Takip sırasında yüksek RI değeri ölçülen 122 olgudan 36 tanesi, düşük RI değerinde olan 479 olgudan 33 tanesi ölmüştür. RI değeri 0.80 üzerinde olan 122 olgudan 107 tanesinde (%88) , RI değeri 0.80 altında olan 479 hastadan 83 tanesinde (%17) greft kaybı olarak tariflenen kriterler gerçekleşmiştir. Sonuç olarak nakil sonrası 3. ayda ölçülen yüksek RI değeri ile renal allograft kaybı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(67).

Renal allograft fonksiyonun, sağ kalımının değerlendirilmesinde ve uzun süreli takibinde RI değeri oldukça faydalı bir belirteç olarak kullanılmaktadır (68,69). Graft disfonksiyonu gelişebilecek hastalar önceden belirlenip erken tedavi edildiği takdirde greft sağ kalımını uzatmak mümkün olacaktır. Bu amaçla yapılan çalışmalardan bir tanesi Pulsatilite indeks (PI) ve Rezistif indeks (RI) ölçümleri ile uzun dönem greft sağkalımı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan McArthur ve arkadaşlarının (70) 2011 yılında yaptığı çalışmadır. Bu çalışmaya 178 hasta (111 erkek, 67 kadın) dahil edilmiştir. Hastalara böbrek nakli sonrası 1 hafta ila 3 ay arasında Doppler inceleme yapılmış ve nakil sonrası birinci yılda glomerüler filtrasyon hızı ile Doppler sonuçları karşılaştırılmıştır. RI ve PI değerleri yüksek olan ($RI > 0.74$, $PI > 1.49$) grupta glomerüler filtrasyon hızları sırasıyla ortalama $32.3 \text{ mL/min/ } 1.73 \text{ m}^2$, $32.7 \text{ mL/min/ } 1.73 \text{ m}^2$ ölçülmüştür. RI ve PI değerleri düşük olan ($RI < 0.69$, $PI < 1.26$) grupta glomerüler filtrasyon hızları sırasıyla ortalama $42.8 \text{ mL/min/ } 1.73 \text{ m}^2$, $47.5 \text{ mL/min/ } 1.73 \text{ m}^2$ ölçülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma nakil sonrası erken dönemde ölçülen RI ve PI değerlerinin uzun dönem greft

fonksiyonu hakkında bilgi verdiği ve potansiyel olarak prognostik marker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda nakil böbrek fonksiyonunda bozulma nedeniyle biyopsi yapılan 64 olgunun 45 tanesinde RI değeri 0.70' in altında , 19 tanesinde 0.70 değerinin üzerinde bulunmuştur. RI değeri 0.70' in altındaki olguların 15 tanesinin (%33,3) kreatinin değeri 1.5 mg/dl altında, 30 tanesinin (%66,7) kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. RI değeri 0.70 üzerindeki 19 olgunun 3 tanesinin (%15,8) kreatinin değeri 1.5 mg/dl altında, 16 tanesinin (%84,2) kreatinin değeri 1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. RI değeri 0.70' in altında kreatinin yüksekliği saptanan olguların oranı %66,7, RI değeri 0.70' in üzerinde kreatinin yüksekliği saptanan olgularının oranı %84,2 hesaplanmakla beraber bizim çalışmamızda RI değeri ile kreatinin arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) . Bunun sebebinin olgu sayımızın az olmasına ve ölçümlerin nakil sonrası geç dönemde yapılmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

2009-2013 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada (40) renal allograft biyopside izlenen histopatolojik değişiklikler ile RI değerleri arasındaki ilişkiyi araştırılmıştır. Rejeksiyon gelişen olgularda RI değeri 0.79 ölçülmüş iken diğer olgularda RI değeri 0.73 ölçülmüştür. T hücre aracılı rejeksiyonlar ile diğer rejeksiyon olguları bir arada değerlendirildiğinde patoloji sonucu T hücre aracılı rejeksiyon olan olgularında RI değerleri 0.78 , diğer olgularda RI değeri 0.73 bulunmuştur. Sonuç olarak Preuss ve arkadaşlarının (40) yaptığı bu çalışmada allograft rejeksiyon ve rejeksiyonun türü ile RI arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Renal kortikal oran ve RI değerleri ile histopatolojik sonuçları karşılaştıran bir çalışmada (71), RI değerleri ile histopatolojik sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ana renal arter, arkuat ve interlober artere ait RI değerlerinin kullanıldığı renal kortikal oran ise histopatolojik sonuçlar ile korelasyon açısından RI değerlerinden daha anlamlı bulunmuştur. Normal olgularda RI değeri 0.70 altında iken akut ve kronik rejeksiyon olgularında 0.70 üzerinde hesaplanmıştır. Ortalama serum kreatinin değerleri normal grupta 1.51 ± 0.34 mg/dl, akut rejeksiyon olan grupta 8.17 ± 2.23 mg/dl, kronik rejeksiyon grubunda 2.16 ± 1.63 mg/dl bulunmuştur.

Çalışmamızda transplantasyondan sonra geçen süre ile RI değerlerini karşılaştırdık. Renal transplantasyondan sonra bir yıldan az süre geçen 15 olgunun RI değer ortalaması 0.60, bir yıl ila üç yıl arasındaki 10 olgunun RI değer ortalaması 0.67, üç yıldan fazla süre geçmiş 39 olgunun RI değer ortalaması 0.66 olarak hesaplandı. Nakil sonrası birinci yıl ile sonraki yıllar karşılaştırıldığında RI değerlerinde birinci yılda anlamlı bir yükseliş meydana geldiği ve sonraki yıllarda büyük oranda stabil seyrettiği sonucuna ulaşıldı. Ancak çalışmamızda bulunan tüm olgularımız böbrek fonksiyonunda belirli bir kayıp ve böbrek biyopsi endikasyonları mevcut idi. Klinik ve laboratuvar olarak stabil seyir gösteren olguların ilk yıl içerisinde RI değeri bazında farklı bir davranış gösterebileceği kanaatindeyiz. Renal transplantasyondan sonra bir yıldan az süre geçen 15 olgunun 8 tanesinin (%53,3) kreatinin değeri <1.5 mg/dl altında, 7 tanesinin (%46,7) kreatinin değeri >1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. Renal transplantasyondan sonra bir ila üç yıl arasında süre geçmiş olan 10 olgunun 3 tanesinin (%30,0) kreatinin değeri <1.5 mg/dl altında, 7 tanesinin (%70,0) kreatinin değeri >1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. Renal transplantasyondan sonra üç yıldan fazla süre geçen 39 olgunun 7 tanesinin (%17,9) kreatinin değeri <1.5 mg/dl altında, 32 tanesinin (%82,1) kreatinin değeri >1.5 mg/dl üzerinde bulunmuştur. Kreatinin değerleri ile renal transplantasyondan sonra geçen süre arasındaki ilişki arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,035$).

Böbreğin fonksiyonu kortikal mikrodamarların hemodinamik durumuyla ilişkilidir (72,73). Böbrek perfüzyonunun temsil eden kortikal mikrodamarların kan akımını değerlendirmek yavaş akım ve damar çapının küçük olması nedeniyle zordur (74). Renal transplantasyonun takibinde ve olası komplikasyonlarını değerlendirmede RDUS standart olarak kullanılmaktadır (75,76,77). RDUS mikrodamarlanmanın ve düşük akım hızının değerlendirilmesinde yetersiz kalmaktadır (78). PDUS mikrodamarlanmanın değerlendirmesinde oldukça sensitif olmasına rağmen doku hareketlerine oldukça hassastır (77). Gelişmiş Doppler algoritmaları ve duvar filtresi ile doku hareketi ile düşük akımı birbirinden ayıran SMI tekniği 2014 yılından itibaren rutin klinik uygulamalarda kullanılmaktadır (50).

Gao ve arkadaşlarının 2019 yılında böbreğin kortikal mikrovasküler yapısının değerlendirmesinde SMI tekniği ile konvansiyonel Doppler tekniklerini karşılaştırmıştır (7). Yaptığı bu çalışmaya ortalama yaşı 27 olan, kronik hastalığı bulunmayan, 20 sağlıklı erişkin gönüllü birey katılmıştır. RDUS, PDUS ve SMI teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın mesafe ölçülmüştür. SMI, PDUS ve RDUS teknikleri arasında renal kapsül-damar mesafeleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p < 0.001$). SMI ile kapsül damar mesafesi diğer iki teknikten daha düşük bulunmuştur. SMI tekniğinde bu mesafe 1.06 ± 0.43 mm, PDUS tekniğinde 2.11 ± 1.0 mm, RDUS tekniğinde ise 4.5 ± 2.1 mm ölçülmüştür. Bu çalışmada sonuç olarak sağlıklı bireylerde böbreğin kortikal mikrodamarlanması göstermede SMI tekniği diğer Doppler tekniklerine üstün bulunmuştur. Çalışmamızda 64 transplantlı olgu böbrek biyopsi işlemi ile aynı gün içerisinde renkli Doppler, power Doppler, cSMI ve mSMI teknikleri ile değerlendirildi. Renkli Doppler incelemede olguların dört tanesinde, power Doppler incelemede 20 tanesinde, cSMI tekniğinde 34 tanesinde, mSMI tekniğinde 36 tanesinde böbrek kapsülü ile damarsal yapılar arasında mesafe izlenmedi. Renkli Doppler incelemede subkapsüler alanda vasküler yapıların görüntülenemediği 30 olgu, power Doppler de ise 14 olgu; cSMI tekniği ile görüntülenebilmiştir. Renkli ve power Doppler' in saptadığı tüm olguları SMI tekniği saptayabilmiştir. Renkli Doppler incelemede böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafenin ortalama değeri 2,44 mm, power Doppler incelemede 1,34 mm, cSMI tekniğinde 0,99 mm ve mSMI tekniğinde 0,86 mm ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak SMI tekniği böbreğin kortikal mikrodamarlanmasını göstermede renkli ve power Doppler tekniğine üstün bulunmuştur.

Transplante böbrek ortalama 10 ila 20 yıl arasında fonksiyonunu sürdürmektedir. Böbreğin kronik hasarlanması günümüzde çözülemeyen problemler arasında olup böbreğin fonksiyon kaybına neden olur. Böbrek biyopsilerinde izlenen kronik hasara ve inflamasyona neden olan çok sayıda neden vardır. Histopatolojik değişiklikler böbrek fonksiyon kaybından önce gelir ve fonksiyon gören greftlerin histopatolojik olarak skorlanması allogreftin prognozunu tahmin etmede ve klinisyenlere yol göstermekte fayda sağlamaktadır (79).

CADI 1990 yılların başında transplant böbrek fonksiyon kaybının patolojik lezyonlarını numerik olarak sınıflandırmak amacıyla geliştirilmiş skarlama sistemidir. Altı adet histopatolojik lezyon (intertisyel inflamasyon, tübüler atrofi, intertisyel fibrozis, arteriyel fibrointimal kalınlık artışı, mezangiyal matriks artışı ve glomeruler skleroz) kullanılarak elde edilen bu sınıflandırma ile böbreğin sağkalımı ve fonksiyonu arasında korelasyon mevcuttur. CADI kronik böbrek hasarının derecesine ilişkin basit bir sayısal skarlama sistemi olduğundan klinisyenin takip ve tedavi kararı vermesinde faydalı bilgiler sağlamaktadır. Bu skarlama sistemiyle kronik değışikliklerin ciddiyetine hızlı bir genel bakış sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar birlikte değerdendirildiğinde transplant böbrek biyopsilerini yorumlarken CADI skarlama sisteminin rutin klinik uygulamanın bir parçası olarak kullanılması önerilmektedir (79).

CADI skarlama sisteminin bazı sınırlamaları mevcuttur. İlk olarak histopatolojik lezyonların ciddiyetini ölçme konusunda patologlar arası farklılıklar bulunması sayılabilir (79). Biyopsi lezyonlarının Banff sınıflandırılmasına göre patologlar arası büyük farklılıklar bulunduğunu gösteren birkaç çalışma mevcuttur (80, 81). CADI skarlama sisteminin eksikliklerinden bir diğeri skarlama sisteminde kullanılan histolojik lezyonların kronik ve aktif lezyonlarda oluşmasıdır. Yalnızca kronik lezyonlardan oluşan skarlama sistemleri mevcut olmakla beraber CADI skarlama sisteminde enflamasyonun da dahil edilmesinin önemli bir nedeni vardır. Stabil böbrek biyopsilerinde çeşitli derecelerde enflamasyonun yaygın olarak görüldüğü ve enflamasyonun derecesine bakılmaksızın greft sağ kalımının önemli bir belirteci olduğu bilinmektedir (82)

Isoniemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 89 böbrek alıcısında nakil sonrası 2 yıl yapılan böbrek biyopsi sonuçlarından elde edilen CADI skoru ile greft sağkalımı arasında ilişki araştırılmıştır (42). Biyopsi sonrası böbrek nakilli olgular 4 yıl boyunca takip edilmiştir. Düşük CADI skoru 2 ve altında , yüksek CADI skoru ise 2'nin üzerindeki skorlar olarak belirlenmiştir. Kırk dört olgu da CADI skoru düşük olarak hesaplanmıştır. Yüksek CADI skorlu olgular böbrek fonksiyonunun stabilitesine göre de 2 ayrı gruba ayrılmıştır. Yüksek CADI skoru ve stabil böbrek fonksiyonu bulunan olgu sayısı 31, yüksek CADI skoru bulunan ve stabil olmayan

böbrek fonksiyonuna sahip 14 olgu bulunmuştur. Takipler sırasında CADI skoru ile olgunun kreatinin değerleri arasında (düşük CADI düşük kreatinin değerleri, yüksek CADI yüksek kreatinin değeri) anlamlı ilişki saptanmıştır. CADI skoru düşük grupta altıncı yıl sonunda 3 olgu (%7), CADI skoru yüksek stabil böbrek fonksiyonu bulunan grupta 13(%42), CADI skoru yüksek stabil olmayan böbrek fonksiyonlu grupta ise 13(%93) olguda klinik olarak kronik rejeksiyon gelişmiştir. Greft sağkalımı CADI skoru düşük olan grupta %91, CADI skoru yüksek stabil böbrek fonksiyonu bulunan grupta %77, CADI skoru yüksek stabil olmayan böbrek fonksiyonlu grupta ise %29 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışmada CADI skoru ile greft sağkalımı ve fonksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmuştur (42).

2004 yılında 30 merkezli 621 biyopsi (nakil esnasında, nakil sonrası birinci yıl ve üçüncü yıl yapılan protokol biyopsiler) ile yapılan çalışmada (83), biyopsi sonuçları kullanılarak elde edilen CADI skoru ile kreatinin değerleri ve greft sağkalımı araştırılmıştır. Ortalama CADI skoru nakil esnasında yapılan biyopside 1.3 ± 1.1 , birinci yıl biyopsi de 3.3 ± 1.8 , üçüncü yıl biyopsi de 4.1 ± 2.2 bulunmuştur. Birinci yıl biyopsilerinde hastaların yalnızca %20' sinde yükselmiş kreatinin, %60' ında ise CADI skoru 2' den büyük bulunmuştur. Birinci yıl biyopsileri CADI skoruna göre <2 (düşük), 2 ile 3.9 arası (yükselmekte), >4 (yüksek) olarak üç ayrı gruba ayrılmıştır. CADI skoru >4 (yüksek) grubun kreatinin değerleri (1.9 ± 0.8 mg/dL) diğer iki grubun kreatinin değerlerinden (düşük ve yükselmekte olan sırasıyla 1.4 ± 0.3 ve 1.5 ± 0.6 mg/dL) yüksek bulunmuştur. Üçüncü yıl biyopsilerinde ise düşük CADI skoru olan olgularda hiç greft kaybı izlenmezken, yükselmekte olan grupta 6 tane (%4.6) , yüksek olan grupta ise 17 tane (%16.7) greft kaybı izlenmiştir. Ölüm hariç tutulduğunda ise düşük CADI skoru olan olgularda hiç greft kaybı izlenmezken, yükselmekte olan grupta 4 , yüksek olan grupta ise 12 greft kaybı izlenmiştir. Bu çalışma da sonuç olarak yüksek CADI skoru ile yüksek greft kaybı riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Risk altındaki nakilli hastalara greft kaybı gerçekleşmeden uygun tedavi verilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda renal transplantasyondan sonra bir yıldan az süre geçmiş 15 olgunun CADI skoru ortalaması 1,87, bir ila üç yıl süre geçmiş olan 10 olgunun CADI skor ortalaması 6,6, üç yıldan fazla süre geçmiş olan 39 olgunun CADI skor ortalaması 7,56 hesaplanmıştır. Çalışmamızda literatürle benzer olarak transplantasyondan sonra geçen süre ile CADI skoru arasında yüksek derece pozitif korelasyon saptanmıştır ($p < 0,001$). Nakil sonrası organ hasarı özellikle birinci yıldan sonra belirgin olarak artış gösterdiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda serum kreatinin değeri <1.5 mg/dl altındaki 18 olgunun ortalama CADI skoru 3,61, kreatinin seviyesi >1.5 mg/dl üzerindeki grupta bulunan 46 olgunun ortalama CADI skoru 7,04 hesaplandı. Çalışmamızda literatürle benzer olarak kreatinin değeri ile CADI skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p < 0,009$).

CADI skorunun klinik ve immünolojik parametreler ile ilişkisini araştıran bir başka çalışmada nakil sonrası bir sene ve daha fazla süre geçmiş 120 böbrek alıcısı değerlendirilmiştir (84). Olguların tamamında rejeksiyon öyküsü bulunmamaktaydı ve böbrek fonksiyonları (kreatinin değerleri 2 mg/dl altında) tamamen normaldi. CADI skoru <4 olan 45 olgu, 4-6 arası 58 olgu, >6 olan 17 olgu bulunmaktaydı. Kreatinin değerleri CADI skoru <4 olan olgularda 1.25 ± 0.26 , CADI skoru 4-6 olan olgularda 1.30 ± 0.28 , CADI skoru >6 olan olgularda 1.48 ± 0.41 bulunmuştur ($p < 0.026$). Serum kreatinin değerleri ile CADI skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada nakil sonrası diyabet hastalığı gelişen olgularda CADI skoru anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (84). Bizim çalışmamızda daha önce de belirtildiği üzere benzer şekilde CADI skoru ile kreatinin değeri arasında yüksek düzeyde korelasyon mevcuttur ($p < 0,009$).

Nakil sonrası geçen süreler yıl bakımından karşılaştırıldığında CADI skoru <4 olan grupta 4.11 ± 3.14 yıl, CADI skoru 4-6 olan olgularda 6.34 ± 4.13 yıl, CADI skoru >6 olan olgularda 8.47 ± 5.12 bulunmuştur ($p < 0.001$). Nakil sonrası yıllar geçtikçe CADI skoru da yükselmektedir. CADI skoru ile nakil sonrası geçen süre arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur(84). Çalışmamızda da benzer şekilde CADI skoru 4 ve altında olan 23 olgunun transplantasyondan sonra geçen süre ortalaması 3,48 yıl, CADI skoru 4 üzerindeki olguların ise 7,92 yıl olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca çalışmamızda transplantasyondan sonra bir yıldan az süre geçen

olguların CADI skoru 4' ün üzerinde bulunanlar %13 iken, bir ila üç yıl arasında bu oran %80' e yükselmektedir. Kronik organ hasar şiddetinin birinci yılın sonundan başlayarak belirgin derece arttığı gözlenmiştir.

Literatürde CADI skoru ile greft sağkalımı ve fonksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (42,43,79,82,83,84). Ancak CADI skorunu öngörmeye kullanılan herhangi bir radyolojik tetkik mevcut değildir. Yaptığımız çalışmada öncelikle SMI tekniğinin rejeksiyonun şiddetini öngörmeye ki etkinliğini araştırmak amaçlandı. SMI tekniği ile diğer Doppler incelemeler ile CADI skorunu öngörerek invaziv bir yöntem olan renal biyopsiye alternatif sağlamak, SMI tekniğinin konvansiyonel Doppler incelemeleri ile kıyaslamak diğer amaçlarımız idi.

Çalışmamız CADI skorunu öngörmeye Doppler inceleme ve SMI tekniğinin kullanıldığı ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda CADI skoru 4 ve altında ile 4 ün üzerinde olan olgular iki gruba ayrılmıştır. Grupların ayrılmasında kullanılan CADI skorunun 4 olarak seçilmesinin nedeni literatürde CADI skoru 4' ün üzerinde greft kaybının belirgin yüksek olması ve böbrek fonksiyonunu gösteren en önemli parametrelerden olan serum kreatinin değerinin CADI skoru 4' ün üzerindeki olgularda düşük olan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmasıdır (42,43,83,84).

Olgularımızın renkli Doppler incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe açısından CADI skoru 4 ve altında olan bu iki grup arasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,006$). Power Doppler incelemesinde bu iki grup arasında yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,002$). Olguların cSMI (renkli SMI) ile incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe CADI skoru 4 ve altında olan bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,018$). Son olarak yapılan monokrom SMI (mSMI) incelemesinde böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafe CADI skoru 4 ve altında olan bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık farkı vardır ($p < 0,027$).

AUC sonuçlarına göre konvansiyonel Doppler incelemeleri ve SMI tekniği CADI skorunu öngörmeye etkin inceleme yöntemleri olduğu görülmektedir. CADI

skorunu öngörmede AUC değerleri renkli Doppler için 0,722, power Doppler için 0,740, cSMI için 0,712, mSMI için 0,718 olarak hesaplanmıştır. Birbirine yakın olmakla beraber en yüksek AUC değeri power Doppler tetkikinde hesaplanmıştır. ROC analizi sonucuna göre düşük ve yüksek CADI skorunun ayırt edilmesinde renkli Doppler incelemede cut off değeri 1,90 mm (%63 sensitivite ve %65 spesifite), power Doppler incelemede cut off 1,15 mm (%68 sensitivite ve %70 spesifite), cSMI kesim değeri cut off 0,85 mm (%56 sensitivite ve %87 spesifite), mSMI kesim değeri cut-off 0.65 mm (%56 sensitivite ve %83 spesifite) bulunmuştur. Sensitivitesi en yüksek olan test %68 ile power Doppler tekniği, spesifitesi en yüksek olan test ise %87 ile cSMI tekniği olarak bulunmuştur. cSMI ve mSMI tekniklerinin duyarlılıkları %56 ile benzer olmakla beraber cSMI tekniğinin spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. En düşük spesifite ise renkli Doppler tekniğinde bulunmuştur.

Çalışmamızın yürütülmesinde bazı kısıtlamalar mevcuttur. Temel kısıtlamalardan biri hasta sayımızın görece az olmasıdır. Rejeksiyonun derecesini öngörmekte Doppler US ve SMI tekniğinin katkısı daha fazla hasta sayısı ile araştırıldığında daha uygun kesim değerleri ve buna bağlı optimal duyarlılık, özgüllük elde edilebilir. Çalışmamızın diğer kısıtlaması verilerin tek araştırmacı tarafından elde edilmesi ve gözlemciler arası değişikliğın değerlendirilememesidir. CADI skorldama sisteminin bazı sınırlamaları mevcuttur. İlk olarak histopatolojik lezyonların ciddiyetini ölçme konusunda patologlar arası farklılıklar bulunması sayılabilir. CADI skorldama sisteminin eksikliklerinden bir diğeri skorldama sisteminde kullanılan histolojik lezyonların kronik ve aktif lezyonlarda oluşmasıdır. CADI skorldama sisteminin bir başka sorunu da tüm parametrelerin toplam skoru olmasıdır. Oysa ideal olarak tahmin değerlerine dayalı olarak her parametreye bireysel ağırlık verilmelidir. Ek olarak bazı lezyonlar birbiri ile güçlü bir ilişki halinde olup bağımsız değişkenler değildir. Böylece bu bileşenlerin ağırlılığının skorda iki katına çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur (79).

cSMI tekniğinde damarlara ait akım verileri renk kodlaması ve gri skala haritası ile verilmektedir. mSMI tekniğinde ise küçük ve büyük çapta damarlardan akış sinyalleri alınır ve arka plan bilgileri çıkartılarak gri skala akım haritası

oluşturulur (6). cSMI ve mSMI teknikleri ile yaptığımız kapsül-damar mesafe ölçümlerinde mSMI tekniğinde gri skala bilgileri çıkartıldığından kapsüle olan uzaklık ölçümü bu teknikte sınırlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmıştır.

Çalışmamız SMI ve konvansiyonel Doppler teknikleriyle ölçülen kapsül-damar mesafesi ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Bu nedenle bu konuda karşılaştırma yapacağımız bilimsel çalışma bulunmamaktadır. Yalnızca Gao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SMI ve konvansiyonel Doppler tekniklerinin sağlıklı bireylerde böbrek mikrodamarlanmasını saptamadaki etkinlikleri karşılaştırılmış olup SMI tekniği konvansiyonel Doppler tekniklerine üstün bulunmuştur (7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SMI tekniği böbrek mikrodamarlanmasını saptamada konvansiyonel Doppler tekniklerine karşı üstün bulunmuştur.

Çalışmamızın sonraki planlanacak çalışmalara ışık tutması için büyük olgu gruplarını kapsayan ulusal ve uluslararası çalışmalara ihtiyacı vardır. Ayrıca çalışmamızda bulunan olgular, nakil sonrası geçen süre bakımından farklılık göstermektedir. Yapılacak diğer çalışmaların nakil sonrası belli dönemleri kapsamaması durumunda nakil böbreğin değerlendirilmesinde SMI ve konvansiyonel Doppler tekniklerinin etkinliğinin artacağını düşünmekteyiz.

7.SONUÇ

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda böbrek transplantasyonu ile diyaliz tedavisi kıyaslandığında, böbrek transplantasyonu maliyet, hastanın beklenen yaşam süresi ve hayat kalitesi açısından oldukça avantajlıdır. Böbreğin kronik hasarlanması günümüzde çözülemeyen problemler arasında olup böbreğin fonksiyon kaybına neden olur. Böbrek biyopsilerinde izlenen kronik hasara ve inflamasyona neden olan çok sayıda neden vardır. Histopatolojik değişiklikler böbrek fonksiyon kaybından önce gelir ve fonksiyon gören greftlerin histopatolojik olarak skorlanması allogreftin prognozunu tahmin etmede ve klinisyenlere yol göstermekte fayda sağlamaktadır (79).

Çalışmamız kapsamında Ocak 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümünde rejeksiyon ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan hastalara, biyopsi işlemi öncesinde supin pozisyonda, yarı aydınlık US odasında, gri skala US, PDUS, RDUS ve SMI incelemeleri yapıldı. SMI ve konvansiyonel Doppler teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın damar mesafesini ölçüp sonuçları kaydettik. Histopatolojik sonuçlar ve skrolama sistemlerinden elde edilen skoru (CADI) ön görmede SMI tekniği ve konvansiyonel Doppler tekniklerini kıyasladık. Ayrıca böbreğin kortikal mikrovasküler yapısının değerlendirmesinde SMI tekniği ile konvansiyonel Doppler tekniklerini karşılaştırdık.

Toplam 64 olgu CADI skoru 4 ve 4' ün altında olanlar ile 4' ün üstünde olmak üzere düşük ve yüksek CADI skor gruplarına ayrıldı. Yirmi üç olguda düşük CADI skoru , 41 olguda yüksek CADI skoru saptandı. Düşük CADI skoruna sahip olguların yaş ortalaması, RI değerleri ve kreatinin değer ortalaması, yüksek CADI skoruna sahip olguların yaş, RI ve kreatinin değerleri ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur (Bkz. Tablo 4.3).

Olguların böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın damar mesafesi, SMI ve konvansiyonel Doppler teknikleri ölçüldü ve kaydedildi. Renkli Doppler incelemede subkapsüler alanda vasküler yapıların görüntülenemediği 30 olgu, power Doppler de ise 14 olgu; cSMI tekniği ile görüntülenebilmiştir. Renkli ve

power Doppler' in saptadığı tüm olguları SMI tekniği saptayabilmiştir. Renkli Doppler incelemede böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafenin ortalama değeri 2,44 mm, power Doppler incelemede 1,34 mm, cSMI tekniğinde 0,99 mm ve mSMI tekniğinde 0,86 mm ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak SMI tekniği böbreğin kortikal mikrodamarlanmasını göstermede renkli ve power Doppler tekniğine üstün bulunmuştur.

Prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada transplantasyondan sonra geçen süre ile CADI skoru arasında yüksek derece pozitif korelasyon saptadık ($p < 0,001$). Böylece böbrek naklinden geçen süre arttıkça nakil böbrekte izlenen kronik hasarlanmanın şiddetinin arttığını gözlemledik. Nakil sonrası organ hasarı özellikle birinci yıldan sonra belirgin olarak artış göstermektedir (Bkz. Grafik 4.1). Ayrıca çalışmamızda literatürle benzer olarak kreatinin değeri ile CADI skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptadık ($p < 0,009$). Histopatolojik olarak hasarlanmanın şiddeti arttıkça böbrek fonksiyon kaybının belirteçlerinden biri olan serum kreatinin değeri de artış göstermektedir.

Bu çalışmada istatistiksel sonuçlara göre konvansiyonel Doppler incelemeleri ve SMI tekniği CADI skorunu öngörmede etkin inceleme yöntemleri olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 4.5). Sensitivitesi en yüksek olan test %68 ile power Doppler tekniği , spesifitesi en yüksek olan test ise %87 ile cSMI tekniği olarak bulunmuştur. cSMI ve mSMI tekniklerinin duyarlılıkları %56 ile benzer olmakla beraber cSMI tekniğinin spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. En düşük spesifite ise renkli Doppler tekniğinde bulunmuştur.

Çalışmamızda SMI tekniği renal transplantlı olgularda şiddetli kronik rejeksiyonu ekarte etmekte en spesifik yöntem olarak bulunmuştur. Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada CADI skorunu öngörmede, Doppler inceleme ve SMI tekniği ile ölçülen kapsül-damar mesafesinin kullanılabileceği ortaya konulmuş olup çalışmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır.

8.ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği tüm dünyada hızla artmaktadır. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda en iyi tedavi şekli renal transplantasyon olarak kabul edilmektedir. Böbrek nakli sonrası komplikasyonları erken tanıyarak nakledilen böbreğin sağ kalımını uzatmak oldukça önemlidir. Fonksiyon bozukluğu gelişen transplate böbrekte tanı açısından altın standart yöntem böbrek biyopsisidir. Ancak biyopsinin kısıtlılıkları ve kontrendikasyonları mevcuttur. Biz çalışmamızda invaziv bir yöntem olan biyopsinin yerine biyopsi sonuçları ile elde edilebilen CADI (Chronic Allograft Damage Index) skorunu ön görmede Doppler inceleme yöntemlerini ve SMI tekniğini kullanmayı amaçladık. Ayrıca biyopsi sonuçlarını öngörmede, tekrar biyopsilerini önlemede SMI tekniği ve konvansiyonel Doppler tekniklerinin etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada Ocak 2020 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji bölümünde rejeksiyon ön tanısı ile böbrek biyopsisi yapılan 68 renal transplantlı olguyu biyopsi işlemi öncesinde renal Doppler USG ile değerlendirdik. Yapılan incelemede transplant böbreğin alt polü düzeyinde renkli Doppler ultrasonografi (RDUS), power Doppler ultrasonografi (PDUS) ve superb microvascular imaging (SMI) teknikleri ile böbrek kapsülü ile kapsüle en yakın vasküler yapı arasındaki mesafe ölçüldü. Ayrıca böbrek boyutları, böbrek alt polde arkuat arter düzeyinden ölçülen rezistif indeks (RI) değerleri, renal arter akım hızları ölçüldü. Transplantasyondan sonra geçen süre, kreatinin ve RI değerleri ile CADI skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırdık. CADI skoru ile konvansiyonel Doppler yöntemleri ve SMI tekniklerinde ölçülen kapsül-damar mesafeleri arasındaki istatistiksel ilişki araştırdık.

Çalışmamızda transplantasyondan sonra geçen süre arttıkça kronik böbrek hasarının şiddetinin arttığını saptadık. Özellikle transplantasyondan bir yıl sonra hasarın şiddetinin belirgin arttığını gözlemledik. CADI skoru yüksek olan olguların kreatinin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CADI skoru ile RI değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Olguların böbrek kapsülü ile damar arasındaki mesafelerinin ortalama değerini renkli Doppler incelemede 2,44 mm, power Doppler incelemede 1,34 mm, cSMI tekniğinde 0,99 mm ve mSMI tekniğinde 0,86 mm ölçtük. Çalışmamızda böbreğin kortikal mikrodamarlanmasını göstermede SMI tekniğini, renkli ve power Doppler tekniğine karşı üstün bulduk.

Literatürde CADI skoru ile greft sağkalımı ve fonksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (42,43,79,82,83,84). Ancak CADI skorunu öngörmede kullanılan herhangi bir radyolojik tetkik mevcut değildir. Bu çalışmada istatistiksel sonuçlara göre konvansiyonel Doppler incelemeleri ve SMI tekniği CADI skorunu öngörmede etkin inceleme yöntemleri olduğu görülmektedir. Konvansiyonel Doppler incelemeler ve SMI tekniği arasında yüksek ve düşük CADI skorunu ayırmada sensitivitesi en yüksek olan test power Doppler tekniği , spesifitesi en yüksek olan test ise cSMI tekniği olarak bulundu. cSMI ve mSMI tekniklerinin duyarlılıkları benzer olmakla beraber cSMI tekniğinin spesifitesi daha yüksek bulunmuştur. En düşük spesifite ise renkli Doppler tekniğinde bulundu.

Sonuç olarak çalışmamızda greft sağ kalımının ve fonksiyonu ile yakından ilişkili olan CADI skorunu öngörmede, Doppler inceleme ve SMI tekniği ile ölçülen kapsül-damar mesafesinin kullanılabileceğini ortaya konulmuş olup literatürde bu konuda yapılan ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızın tekrarlayan böbrek biyopsi gereksinimini azaltmada, böbrek biyopsisi yapılamayan olgularda risk hesaplaması yapılmasına veya risk altındaki nakilli hastalara greft kaybı gerçekleşmeden uygun tedavi verilmesine olanak sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızın böbrek nakilli olguların ilaç tedavisine yanıtının değerlendirmesinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu konuda daha fazla hastayı kapsayan ulusal ya da uluslararası çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Böbrek nakli, Superb microvascular imaging (SMI), Doppler US, Chronic Allograft Damage Index (CADI)

9.ABSTRACT

Chronic kidney failure is increasing rapidly all over the world. Renal transplantation is considered to be the best treatment for patients with kidney failure. It is very important to recognize post-transplant complications early and prolong the survival of the transplanted kidney. Renal biopsy is the gold standard diagnostic method for transplanted kidney with dysfunction. CADI (Chronic Allograft Damage Index) is a biopsy-based technique used to score malfunction in the transplanted kidney. However, biopsy has limitations and contraindications. We aimed to use Doppler examination methods and SMI technique, instead of biopsy, which is an invasive method, in predicting the CADI. In addition, we aimed to compare the SMI technique and conventional Doppler techniques in predicting biopsy results and preventing recurrent biopsies.

In this study, we evaluated 68 renal transplant patients who underwent kidney biopsy with a pre-diagnosis of rejection between January 2020 and October 2020 in the Radiology Department of Akdeniz University Hospital, with renal Doppler USG before the biopsy procedure. In the examination, at the level of the lower pole of the transplanted kidney; The distance between the renal capsule and the vascular structure closest to the capsule was measured by color Doppler ultrasonography (CDUS), power Doppler ultrasonography (PDUS) and superb microvascular imaging (SMI) techniques. We also measured kidney longitudinal size, resistive index (RI) values from the arcuate artery level in the lower pole of the kidney, and renal artery flow velocities. We statistically compared the relationship between creatine values, RI values, CADI score depending on the time elapsed after transplantation. We investigated the statistical relationship between "capsule-vessel distances measured by conventional Doppler method and SMI technique" and "CADI score".

In our study, we found that as the time elapsed after transplantation increases, the severity of chronic kidney damage increases. We observed that the severity of the injury increased significantly, especially one year after transplantation. The creatinine values of the cases with high CADI scores were

found to be significantly higher. There was no statistically significant correlation between the CADI score and RI values.

The mean value of the distance between the renal capsule and the vessel was 2.44 mm in color Doppler examination, 1.34 mm in power Doppler examination, 0.99 mm in cSMI technique and 0.86 mm in mSMI technique. In our study, the SMI technique is better than the color and power Doppler technique in showing the cortical microvesseling of the kidney.

There is a strong relationship between "CADI score" and "graft survival and function" in the literature (42,43,79,82,83,84). However, there is no radiological examination used to predict the CADI score. In this study, we found that, according to statistical results, conventional Doppler examinations and SMI technique are effective methods of investigation in predicting CADI score. The test with the highest sensitivity is the power Doppler technique, and the highest specificity is the cSMI technique in distinguishing high and low CADI scores. Although the sensitivities of cSMI and mSMI techniques are similar, the specificity of the cSMI technique is higher. Color Doppler has the lowest specificity.

In conclusion, our study revealed that the capsule-vessel distance measured by Doppler examination and SMI technique can be used to predict the CADI score, which is closely related to graft survival and function, and it is the first study in the literature on this subject. We think that our study will allow to reduce the need for recurrent renal biopsy, to calculate risk in cases where kidney biopsy cannot be performed, or to provide appropriate treatment before graft loss occurs in patients with kidney transplantation. In addition, we think that our study can be used in evaluating the response of patients with transplanted kidney to drug treatment. However, national or international studies covering more patients are needed on this subject.

Key Words: Kidney transplantation, Superb microvascular imaging (SMI), Doppler US, Chronic Allograft Damage Index (CADI)

10.KAYNAKLAR

1. Çamsarı T, Sağlam F. Kronik Böbrek Yetmezliği. Ed: Ç. Erol, Süleymanlar G. İç Hastalıkları Nefroloji. Birinci Baskı, Ankara, MN Medikal&Nobel Yayınevi 2011; 85-97.
2. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D et al. The evaluation of renal transplantation candidates: Clinical practice guidelines. Am J Transplant 2001; 1: 3-95.
3. Asadpour A, Molaei M, Yaghoobi S. Management of ureteral complications in renal transplantation: prevention and treatment. Saudi J Kidney Dis Transpl. 22:72-4, 2011.
4. Wilczek HE, Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A Clinical safety evaluation of 1129 biopsies. Transplantation Nov;50:790-7, 1990.
5. Machado P, Forsberg F. Initial experience with a novel microvascular flow imaging technique. Medical Review Medical Systems Corporation; 2014.
6. Hata J. Seeing the unseen new techniques in vascular imaging; superb microvascular imaging. Toshiba Medical Systems Corporation; 2014.
7. Gao J, Thia A, Erpelding T. Comparison of superb microvascular imaging to conventional color Doppler Ultrasonography in depicting renal cortical microvasculature. Clinical Imaging 2019; 58:90-95.
8. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Twelfth edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2012. Urogenital System: 232-240.
9. Moore Keith L, Persaud T.V.V. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Editör: Dalçık H, Yıldırım M. Nobel tıp Kitabevi, 2009. Ürogenital Sistem: 243-256.
10. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Fifth edition. Elsevier Saunders, 2014. Urogenital System: 376-383.
11. Moore Keith L, Persaud T.V.N, Torchia Mark G. Before We are born Essentials of Embryology and Birth Defects Ninth Edition, Elsevier, 2015: Urogenital System: 161-170.
12. Şeftalioğlu A. Medikal Embriyoloji 3. Baskı Tıp&Teknik yayın, 1998: Ürogenital Sistem Gelişimi: 327-335.
13. Netter FH. Anatomy, structure and Embryology. In: The CIBA collection of medical illustrations, vol.6. Kidneys, ureters and urinary bladder. CIBA pharmaceutical; 1987: 2-35.

14. Bozkurt Y. Renal transplantasyon hastalarında erken postoperatif komplikasyonların tanısında difüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme yönteminin kullanılabilirliğinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara 2012.
15. Christopher R Kelly, Jaima Landman. The Netter Collection of Medical Illustrations. Urinary System Volume 5. Saunders, 2012.
16. Bozdağ PG. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Ürografi Farklı Hazırlık Protokollerinin Tanıya Katkısı. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2011.
17. Sayf AK, Monisha s, Syed MA, Syed ZH. Radiologic Assesment of Native Renal Vasculature: A Multimodality Review. RadioGraphics 2017; 37:136-156.
18. Baykuş EK. Diyabetik Nefropatide Difüzyon MR Bulguları. Uzmanlık Tezi, Elazığ Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Bölümü, 2011.
19. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012; 3:5.
20. Türk Nefroloji Derneği 2018 Registry Raporu.
21. Merrill J.P, Murray EJ, Harrison JH, Guild WE. Succesful homotransplantation of the human Kidney between identical twins. Journal of the American Medical Association, 1956; 160: 277-282.
22. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Nephrology, dialysis and transplantation in Turkey. Nephrology Dialysis Transplantation, 2002; 17: 2087-2093.
23. Brown ED, Chen MY, Wolfman NT, Ott DJ, Watson NE. Complications of renal transplantation: evulation with ultrasound and radionuclide imaging. Radiographics 2000; 20:607-622.
24. Kobayashi K, Censullo ML, Rossman LL, Kyriakides PN, Kahan BD, Cohen AM. Interventional radiologic managment of renal transplant dysfunction: indications, limitations and technical considerations. Radiographics 2007; 27:1109-1130.
25. Barry, J. M. Renal transplant-recipient surgery. BJU International 2007; 99(3), 701-717.
26. Memel DS, Dodd 3rd GD, Shah AN, Zajko AB, Jordan ML, Shapiro R et al. Imaging en bloc renal transplants:normal and abnormal postoperative findings. AJR am J roentgenol 1993; 160:75-81.
27. Tüzüner A, Çelik SU. Posttransplant erken dönem cerrahi komplikasyonlar. Türkmen A, editör. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. Ankara: 2016;59-61.

28. Kocak H. Posttransplant erken dönem medikal komplikasyonlar. Türkmen A, editör. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. Ankara: 2016;83-89.
29. Mümtaz Y. Akut hücresel rejeksiyon ve tedavisi. Türkmen A, editör. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. Ankara: 2016;65-71.
30. Wilkinson A. The first quarter the first three months after transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams&Wilkins 2010;198.
31. Nast CC, Cohen AH. Pathology of kidney transplantation. Fifth edition. Edited by Danovitch GM. In Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams&Wilkins 2010;311.
32. Vella J, Brennan DC, Stiehm ER, Sheridan A. Transplantation Immunobiology 2013; 1:40-44.
33. Ganji MR, Broumand B. Acute cellular rejection. Iran J Kidney Dis 2007;1:54-56.
34. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: Immunologic and nonimmunologic risk factors. Kidney International 1996; 49:518.
35. Özlük Y. Transplantasyon histopatolojisi. Türkmen A, editör. Transplantasyon Nefrolojisi Pratik Uygulama Önerileri. Ankara: 2016;179-186.
36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009; 9:1-157.
37. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T et al. Banf 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55:713-23.
38. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M et al. Banf 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. Am J Transplant 2008; 8:753-760.
39. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burick JF, Cohen AH, Colvin RB 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; 44:411-422.
40. Preuss S, Rother C, Renders L, Wagenpfeil S, Büttner-Herold M, Slotta Huspenina J et al. Sonography of the renal allograft: Correlation between Doppler sonographic resistance index and histopathology. Clinical Hemorheology and Microcirculation. 2018; 70:413-422.

41. Sanjeev S, Vivette D, D' Agati, Cynthia C, Nast, Agnes B, Fogo et al. A proposal for standardize grading of Chronic changes in native kidney biopsy specimens. *Kidney International* 2017; 91:787-789.
42. Isoniemi H, Taskinen E, Häyry P. Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation*. 1994; 58:1195-8.
43. Yılmaz S, Tomlanovich S, Mathew T, Taskinen E, Paavonen T, Navarro M et al. Protocol core needle biopsy and histologic Chronic Allograft Damage Index (CADI) as surrogate end point for long term graft survival in multicenter studies. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14:773-779.
44. Set T, Şahin EM. Birinci basamak hekimi için böbrek fonksiyon testleri. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 12; 344, 2013.
45. Turgut E, Servikal lenf nodlarının benign-malign ayrimında ultrasonografinin etkinliği. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Samsun, 2016.
46. Kaya T, Temel Radyoloji Tekniği. 1997;15-427.
47. Oyar O, Gülsoy UK. Ultrasonografi fiziği. Tıbbi Görüntüleme fiziğinde Ankara: Rekmay Basımevi 2003:197-200.
48. Rumack CM, Levine D. Physics of ultrasound. In: *Diagnostic Ultrasound*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc; 2011:24-25.
49. Jiang Zz, Huang Yh, Shen Hl, Liu Xt. Clinical applications of superb microvascular imaging in the liver, breast, thyroid, skeletal muscle, and carotid plaques. *J Ultrasound Med* 2019; 38:2811-20.31
50. Park AY, Seo BK, Cha SH, Yeom SK, Lee SW, Chung HH. An innovative ultrasound technique for evaluation of tumor vascularity in breast cancers: superb microvascular imaging. *J Breast Cancer* 2016; 19:210-213.
51. Ma Y, Li G, Li J, Ren WD. The diagnostic value of superb microvascular imaging (SMI) in detecting blood flow signals of breast lesions: a preliminary study comparing SMI to color Doppler flow imaging. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e1502.
52. Gitto S, Messina C, Chianca V, Tuscano B, Lazarra A, Corazza A et al. Superb microvascular imaging in the evaluation of musculoskeletal disorders: a systematic review. *Radiol Med* 2020; 125:481-490.
53. Park AY, Seo BK. Uptodate Doppler techniques for breast tumor vascularity: Superb Microvascular Umaging and contrast enhanced ultrasound. *Ultrasonography* 2018; 37:98-106.

54. Yongfeng Z, Ping Z, Wengang L, Yang S, Shuangming T. Application of a novel microvascular imaging Technique in Breast Lesion Evaluation. *Ultrasound in Medicine and Biology* 2016; 42:2097-105.
55. Machado P, Segal S, Lyshchik A, et al. A novel microvascular flow technique: initial results in thyroids. *Ultrasound Q* 2016; 32(1):67-74.
56. Özdil G. Böbrek Transplantasyonunda Nakil Öncesi Değerlendirme: Ultrason ve Renkli Doppler Ultrason. *Türkiye Klinikleri J Radiol-Special Topics*. 2016; 9:87-90.
57. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 200; 342:605-612.
58. B Krumme, W Grotz, G Kirste, P Schollmeyer, L C Rump. Determinants of intrarenal Doppler indices in stable renal allografts. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8:813-816.
59. S. Kahraman, G. Genctoy, B. Cil, R. Yilmaz, M. Arici, B. Altun et al. Prediction of renal allograft function with early Doppler ultrasonography. *Transplant Proc*. 2004; 36:1348-51.
60. Akgul A, Ibis A, Sezer S, Basaran C, Usluogullari A, Ozdemir FM et al. Early assessment of renal resistance index and long-term renal function in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2009; 31:18 – 24.
61. Vallejos A, Alperovich G, Moreso F, Cañas C, de Lama ME, Gomà M et al. Resistive index and chronic allograft nephropathy evaluated in protocol biopsies as predictors of graft outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20:2511-6.
62. Platt JF, Ellis JH, Rubin JM, DiPietro MA, Sedman AB: Intrarenal arterial Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: Correlation of resistive index with biopsy findings. *AJR AmJ Roentgenol* 1990; 154:1223-1227.
63. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L et al. Duplex Doppler pathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1991; 10:189-194.
64. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Lupus nephritis: Predictive value of conventional and Doppler US and comparison with serologic and biopsy parameters. *Radiology*. 1997; 203:82-86.
65. Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N, Imakiire T, Kikuchi Y, Moriya H et al. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:603– 609.
66. Schnell D, Deruddre S, Harrois A, Pottecher J, Cosson C, Adoui N et al. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than cystatin C. *Shock* 2012; 38:592–597.

67. Radermacher J, Mengel M, Ellis S, Stuht S, Hiss M, Schwarz A et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival. *N Engl J Med* 2003; 349:115-24.
68. Don S, Kopecky KK, Filo RS, Leapman SB, Thomalla VJ, Jones JA et al. Duplex Doppler US of renal allografts causes of elevated resistive index. *Radiology* 1989; 171:709-12.
69. Drudi FM, Cascone F, Pretagostini R, Ricci P, Trippa F, Righi A et al. Role of color Doppler US in the evaluation of renal transplant. *Radiol Med (Torino)* 2001; 101:243-50.
70. McArthur C, Geddes CC, Baxter MG. Early Measurement of Pulsatility and Resistive Indexes: Correlation with Long-term Renal Transplant Function. *Radiology*: Volume 259: Number 1—April 2011.
71. Drudi FM, Pretagostini R, Padula S, Donnetti M, Giovagnorio F, Mendicino P et al. Color Doppler ultrasound in renal transplant: Role of resistive index versus renal cortical ratio in the evaluation of renal transplant disease. *Nephron Clin Pract* 2004; 98:67–72.
72. Shebel HM, Ski A, Dawood A, El-Diasty TA, Shokeir AA, Ghoneim MA. Power Doppler sonography in early renal transplantation: does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis? *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25:733–40.
73. Wang HK, Chou YH, Yang AH, Chiou SY, Chiou HJ, Wu TH, et al. Evaluation of cortical perfusion in renal transplants: application of quantified power Doppler ultrasonography. *Transplant Proc* 2008; 40:2330–2.
74. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190:853–6.
75. Gao J, Mennitt K, Belfi L, Zheng YY, Chen Z, Rubin JM. Green tagging in displaying color Doppler aliasing: a comparison to standard color mapping in renal artery stenosis. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39:1976–82.
76. Chen P, Maklad N, Redwine M. Color and power Doppler imaging of the kidneys. *World J Uro* 1998; 16:41–5.
77. Kuwa T, Cancio LC, Sondeen JL, Matylevich N, Jordan BS, McManus AT et al. Evaluation of renal cortical perfusion by noninvasive power Doppler ultrasound during vascular occlusion and reperfusion. *J Trauma* 2004; 56:618–24.
78. Shau YW, Pao SH, Chou NK, Chang KJ, Shyu JJ. Renal vascular perfusion index in a canine model. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35:36–43.

79. Helanterä I, Ortiz F, Koskinen P. Chronic Allograft Damage Index (CADI) as a Biomarker in Kidney Transplantation. *Biomarkers in Kidney Disease*. 2015; 1-19.
80. Furness PN, Taub N. Convergence of European Renal Transplant Pathology Assessment Procedures (CERTPAP) Project. International variation in the interpretation of renal transplant biopsies: report of the CERTPAP Project. *Kidney Int*. 2001; 60:1998–2012.
81. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson M, Bosmans JL, Corthouts BL et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complications rates. *Transplantation*. 2003; 76:969-973.
82. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Bröcker V et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am J Transplant* 2007; 7:356-365.
83. P. Hayry, T. Paavonen, E. Taskinen, E. Tomlanovich, T. Mathew, M. Navarro et al. Protocol Core Needle Biopsy and Histological Chronic Allograft Damage Index as Surrogate Endpoint for Long-Term Graft Survival. *Transplantation Proceedings*, 2004; 36:89-91.
84. Abbas TM, Wafa EW, Bakr MA, Refaie AF, Sheashaa HA, Elagroudy AE et al. Histologic and clinical findings in living donor allografts with long-term stable function. *Am J Nephrol* 2006; 26:491.