

BÖBREK ALLOGRAFTLARININ TAKBİNDE HISTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME VE MORFOLOJİNİN KLİNİKLE UYUMU

Dr. Dilek YAVUZER (*), Dr. Nimet KARADAYI (**), Doç. Dr. Ümit İNCE (***), Dr. Funda TÜRKMEN (****),
Doç. Dr. İzzet TİTİZ (*****)

ÖZET: Bu çalışmada böbrek transplantasyonu yapılan 46 hastadan değişik zamanlarda alınan toplam 104 iğne biyopsi materyali histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. 32 hastada (%69.6) en az bir kez olmak üzere akut rejeksiyon, 12 hastada (% 26) kronik rejeksiyon, 8 hastada (% 17.4) CyA nefrotoksitesi tespit edilmiştir. Ayrıca klinik bulgularla morfoloji karşılaştırmış ve histopatolojinin böbrek allograftlarının izlenmesindeki önemi vurgulanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER: Böbrek Transplantasyonu, Histopatoloji

SUMMARY: In this study, a total of 104 percutaneous core-needle biopsies performed on 46 renal transplant recipients at different times were examined histologically. In 32 cases (%69.6) at least once a time acute rejection, in 12 cases (%26) chronic rejection, in 8 cases (% 17.4) CyA nephrotoxicity were diagnosed. Meanwhile, clinical and morphological findings were compared. The value of histopathology in monitoring renal allografts is emphasized.

KEY WORDS: Renal Transplantation, Histopathology

GİRİŞ

Böbrek transplantasyonu sonrası akut ve kronik rejeksiyon, siklosporin A (CyA) nefrotoksitesi, enfeksiyonlar, akut tubuler nekroz, cerrahi komplikasyonlar gibi allograft disfonksiyonuna neden olabilecek çeşitli durumların teşhisinde en güvenilir ve doğru tanı yöntemi histopatolojik incelemedir (1,2,3,4). Bu çalışmada böbrek transplantasyonu yapılan hastalardan değişik zamanlarda alınan toplam 104 iğne biyopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesi ve morfolojinin klinik bulgularla uyumu araştırılarak sunulmuştur.

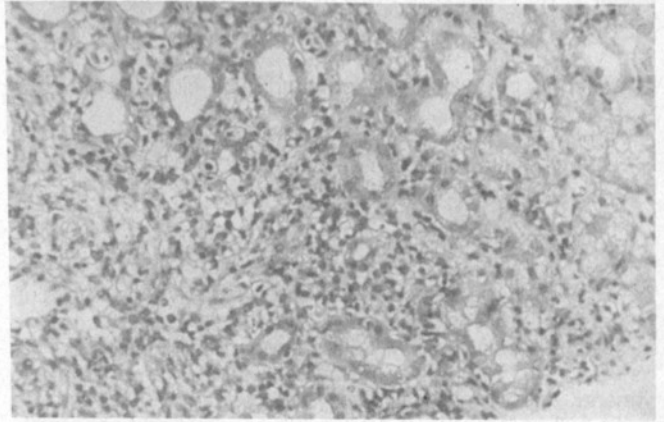
MATERYAL VE METOD

Haydarpaşa Numune Hastanesi Transplantasyon Ünitesinde haziran 1991- ocak 1995 tarihleri arasında 28'i kadavra 44'ü canlı vericiden olmak üzere 72 hastaya böbrek transplantasyonu yapıldı. Bu hastaların 46'sından değişik zamanlarda, ultrasonografi eşliğinde 18 gauge'lik otomatik biyopsi iğnesi (autovac) ile toplam 104 iğne biyopsisi alındı. Biyopsi materyalleri, % 10'luk tamponlu formolde fiks edildikten sonra daha önce yayınlamış olduğumuz mikrodalga tekniği ile hızlı doku takibi yapılarak parafine gömüldü (5). parafin bloklardan 3-4 mikronluk kesitler alınarak H+E, PAS, PAS-M ve Masson-trichrom boyaları uygulandı. Biyopsiyi takiben toplam 4 saat içinde, dokular ışık mikroskopunda incelenerek değerlendirildi.

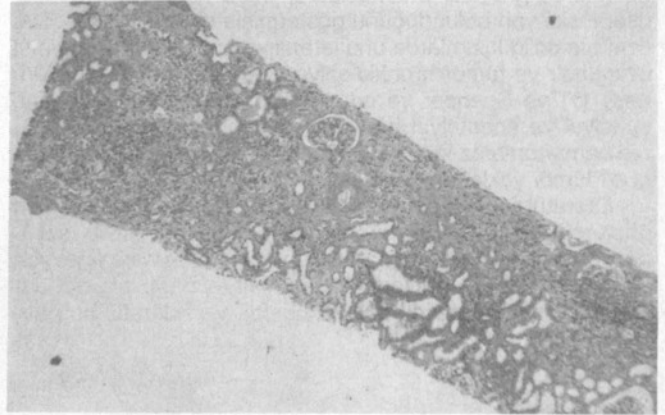
Ayrıca retrospektif bir araştırma ile hastaların biyopsi tarihlerinde BUN, Kreatinin ve kan CyA düzeyleri hastane kayıtlarından elde edildikten sonra morfolojik bulgularla karşılaştırıldı. Akut tubulointerstisyel rejeksiyon tanısı alan vakalarda BUN ve kreatinin değerleri diğer vakalardaki değerlerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı. İstatistik yöntemi olarak t testi kullanıldı.

SONUÇLAR

104 biyopsinin 9 tanesi, böbrek korteksine ait dokuya rastlanmadığı için yetersiz kabul edilerek değerlendirmeye



Resim 1 : Akut tubulointerstisyel rejeksiyon (H.E x400)



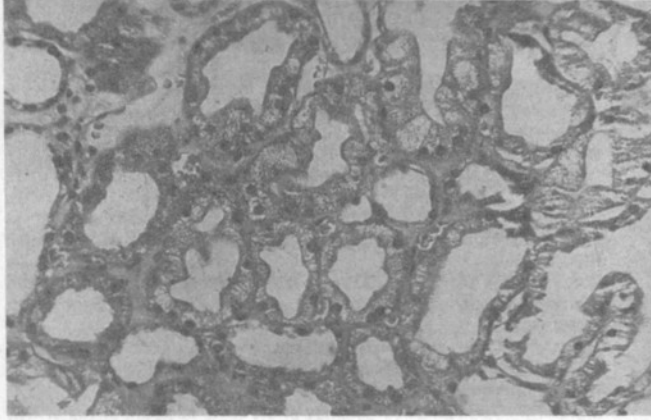
Resim 2 : Kronik rejeksiyon (H.E x 100)

alınmadı. Geri kalan 95 biyopsinin histopatolojik tanıları tablo 1'de gösterilmektedir.

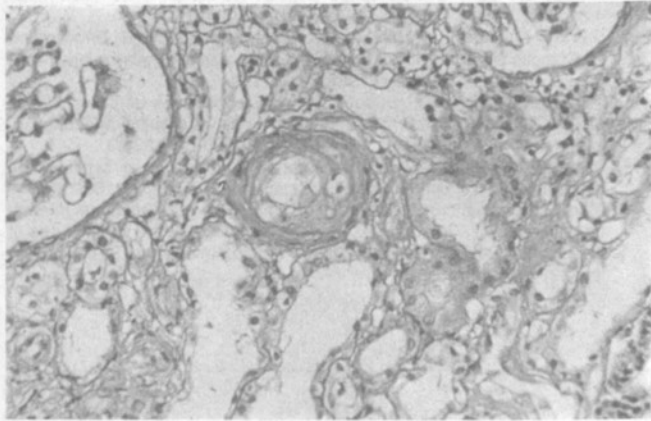
46 hastanın 32'sinde (% 69.6) en az bir kez olmak üzere akut rejeksiyon atağı izlendi (Resim 1). 12 hastada (%26) kronik rejeksiyon gelişti (Resim 2). 8 hastada (% 17.4) CyA nefrotoksitesi görüldü (Resim 3,4).

Biyopsi sırasında hastaların kreatinin değerleri 0.9 ile 10mg/dl, BUN değerleri 10.74 mg/dl ile 140.18 mg/dl arasında değişmekteydi. Yine biyopsi sırasında hastaların kan CyA düzeyleri en düşük 22 ng/ml, en yüksek 972 ng/ml bulundu.

* Haydarpaşa Numune Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı Uzmanı
** Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı Şefi
*** Haydarpaşa Numune Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı Şefi
**** Haydarpaşa Numune Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi Başasıstanı
***** Haydarpaşa Numune Hastanesi, I. Cerrahi Klinik Şefi



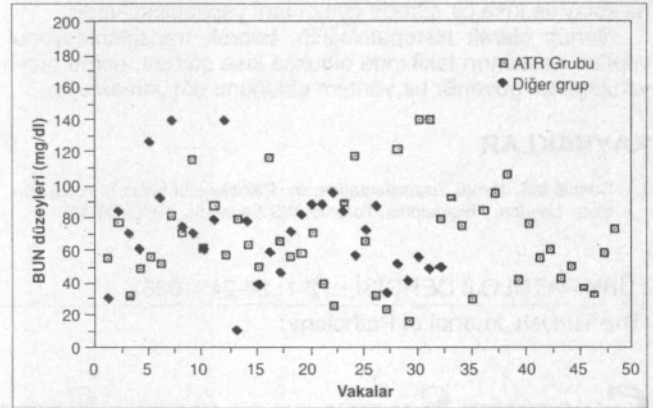
Resim 3 : Siklosporin A toksisitesi-tubuluslarda izometrik vakuolizasyon (H.E x 400)



Resim 4 : Siklosporin A toksisitesi - arteriolde intimal kalınlaşma ve düz kas hücrelerinde degenerasyon (H.E x400)

TABLO 1 : ATR: AKUT TUBULÖİTERİSTİSYEL REJEKSİYON, AVR: AKUT VASKÜLER REJEKSİYON ATN: AKUT TUBULER NEKROZ, CyA TOK. (VAS-İTERS): SİKLOSPORİN A TOKSİSİTESİ (VASKÜLER İTERİSTİSYEL)

HİSTOPATOLOJİK TANILAR	BİYOPSİ SAYISI
ATR	48 (%50.5)
AVR	2 (%2.1)
ATN	12 (%12.6)
CyA tok. (tubuler)	5 (%5.3)
CyA tok. (vas-inters)	1 (%1)
CyA tok (tubuler)+ATR	2 (%2.1)
CyA tok. (vas-inters)+ATR	2 (%2.1)
Kronik rejeksiyon	3 (%3.2)
Kronik rejeksiyon+ATR	9 (%9.5)
Akut pyelonefrit	2 (%2.1)
Membranoproliferatif GN	1 (%1)
Normal böbrek dokusu	8 (%8.4)



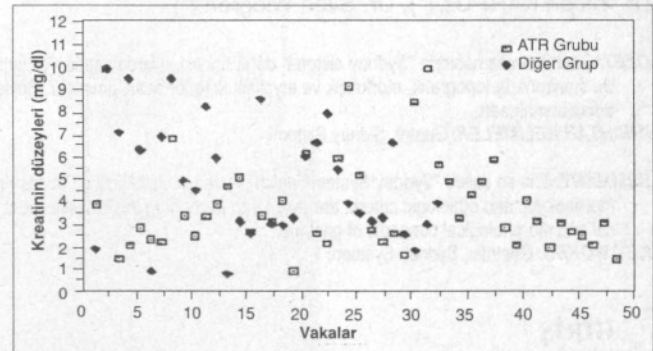
Şekil 1

Şekil 1 ve 2 de sadece ATR ve ATR'nin eşlik etmediği tanılar alan vakaların kreatinin ve BUN değerleri gösterilmektedir.

ATR ve ATR dışı tanı alan vakaların BUN ve kreatinin düzeyleri t testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Kreatinin düzeyleri için ATR grubunun ortalaması 3.955 ± 2.146 , diğer grubun ortalaması 5.008 ± 2.586 , t değeri 1.980 olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.051$). BUN düzeyleri için ATR grubunun ortalaması 67.560 ± 29.01 , diğer grubun ortalaması 70.627 ± 29.25 , t değeri 0.467 olarak bulundu. BUN düzeyleri açısından da bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.641$).

TARTIŞMA

Vaka serimizde biyopsi yapılan hastaların 32'sinde (%69.6) akut rejeksiyon atağı tespit edilmiştir. Literatürde bildirilen akut rejeksiyon ataklarının görülme sıklığı % 25 ile % 71 arasında değişmektedir (6,7). Biyopsilerin çoğunda histopatolojik olarak ATR tanısı konmuştur. Yalnızca 1 hastada transplantasyondan 5 gün sonra bir hafta ara ile yapılan 2 biyopside damar duvarlarında fibrinoid nekroz ve PNL infiltrasyonu ile giden akut vasküler rejeksiyon tespit edilmiş ve hasta kısa bir süre sonra tedaviye cevap vermeyerek retransplantasyona gitmiştir. Histopatolojik tablo ve ortaya çıkış zamanı değerlendirildiğinde bu vaka akselere red olarak kabul edilmiştir. Literatürde de bu tip rejeksiyonda tedaviye yanıtın



Şekil 2 :

iyi olmadığı bildirilmektedir (8,9).

Diğer bir hastada transplantasyondan 6 ay sonra yapılan biyopside membranoproliferatif GN tespit edilmiştir. Aynı donörden alınan diğer böbreğin histopatolojik incelemesinde glomerüllerde bir patoloji saptanmadığından biyopsi rekürren veya da novo glomerülonefrit olarak değerlendirilmiştir. Rekürren veya da novo glomerülonefrit ayırımı native böbreğin primer patolojisi bilinmediği için yapılamamıştır (10).

CyA bağlı tubuler toksite tespit edilen hastaların 2 tanesinde kan CyA düzeyleri 200-300 ng/ml arasında bulunmuş-

tur. Bu değerler literatürde akut nefrotoksisite için bildirilen 800-1000 ng/ml'nin oldukça altındadır (11,12,13). CyA nefrotoksitesi doza bağlı olmakla birlikte ilaca bağlı kişisel hassasiyetin toksisitede rol oynadığı bilinmektedir (11,13). Biz bu vakalarda nefrotoksitenin, hastalardaki yüksek CyA hassasiyetine bağlı olarak geliştiğini düşündük. Kreatinin ve BUN düzeyleri normalin üstünde olan hastalardan alınan biyopsilerin bazılarında normal sınırlar içinde böbrek dokusu tespit edilmiştir. CyA'ya bağlı fonksiyonel toksisitede morfolojik olarak bir bulguya rastlanmayabilir (11). Ayrıca bazen biyopsi akut rejeksiyon tedavisinden birkaç gün sonra alınmaktadır. Bu biyopsilerin histopatolojik olarak normal sınırlar içinde bulunması bu iki nedene veya henüz morfolojik yansıması olmamış hemodinamik değişikliklere bağlı olabilir.

Histopatolojik olarak ATR tanısı almış olan vakalarla diğer vakaların arasında BUN ve kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bize, geniş bir spektrumu olan tanıların klinikte birbirini taklit edebileceğini ve ayırımının ne kadar güç olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, hastalar iğne biyopsileri ile takip edildiklerinde ve özellikle mikrodalga tekniği kullanıldığında, çok daha kolay ve kısa bir sürede ayırıcı tanı yapılabilir.

Sonuç olarak histopatolojinin, böbrek transplantasyonu yapılan hastaların takibinde oldukça kısa sürede, doğru tanıya ulaştırıcı güvenilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Dunnill MS. Renal Transplantation. In: Pathological basis of renal disease. London, Philadelphia, Toronto: WB Saunders, 1976:393-406.
- Kim HC, Park SB, Lee SH, Cho WH, Park CH, Park KK. Analysis of 214 percutaneous renal allograft biopsies. Transplant Proc 1994;26;4:1997-98.
- Solez K, Racusen LC, Marcussen N et al. Morphology of ischemic acute renal failure, normal function, and cyclosporine toxicity in cyclosporine-treated renal allograft recipients. Kidney Int 1993;43:1058-1067.
- Wennberg L, Miyahara S, Wilczek HE. Percutaneous core-needle biopsy of renal transplant performed safely without radiographic aid : A prospective study. transplant Proc 1994; 26;3:1769-1770.
- Yavuzer D, Karadayı N, İnce Ü. böbrek allograft iğne biyopsilerinde mikrodalga tekniği ile hızlı doku takibi. Diyaliz, Transplantasyon ve Yanık 1994;7;2:6-9.
- Cacciarelli TV, Sumrani N, DiBenedetto A. Influence of donor age and rejection episodes on renal allograft outcome. Transplant Proc 1993; 25;3:2180-82.
- Fehrman I, Tyden G. Comparison between kidney living donor and cadaveric donor transplantations in recipients below 45 years of age. Transplant Proc 1992;24;1:330.
- Crocker BP, Salomon DR. Pathology of the renal allograft. In Tisher CC, Brenner BM, eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. Philadelphia : JB Lippincott, 1989 : 1518-54.
- Snover DC. General aspects of the pathology of rejection of kidney and liver in the early posttransplant period. Transplant Proc 1993 ; 25; 4:2649-51
- Salinas- Madrigal L, Pardo-Mindan J, Llausas-Magana E, Erro-Aguirre E. Complications of renal transplant : a morphologic evaluation. Seminars in diagnostic pathology 1988;5;1:80-103.
- Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F, et al. Cyclosporine nephropathy. in: Tischer CC, Brenner BM, eds. Renal pathology with clinical and functional correlations. Philadelphia : JB Lippincott, 1989 : 1555-86.
- Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Morphologic diagnosis of cyclosporine nephrotoxicity. seminars in diagnostic pathology 1988; 5; 1:104-121.
- Thiel G, Landmann J, Mihatsch MJ. Optimal use of Sandimmun in renal transplantation : The Basle experience. in: Land W, ed. Optimal use of Sandimmun in organ transplantation. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1987; 25-29.