



Özgün Araştırma / Original Article

Greft sağ kalımını etkileyen faktörlerin transplant böbrek biyopsileriyle değerlendirilmesi

Emre Sedar Saygılı¹, Nurhan Seyahi², Haydar Durak³, Hikmet Soylu⁴, Mahir Cengiz⁵, Mehmet Rıza Altıparmak⁶

1 Sağlık Bilimleri Üniv Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, İstanbul, Türkiye
ORCID: 0000-0003-0022-5704

2 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0001-7427-618X

3 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0003-2299-6606

4 Dicle Üniv Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0003-4118-366X

5 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0003-3343-8650

6 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Ana Bilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye ORCID: 0000-0002-3579-1100

Geliş: 14.11.2017, Revizyon: 28.05.2018, Kabul Tarihi: 07.06.2018

Öz

Amaç: Uzun dönemdeki surviye ve allograft fonksiyonuna etkili olan faktörler her merkezde farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle ünitemizden takipli renal allograft biyopsi yapılmış olan hastaların biyopsi sonuçları ve greft sağ kalımları arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: 70 hastaya yapılan 94 adet biyopsi retrospektif olarak incelemiştir. Ultrason rehberliğinde tek kullanımlık 16G otomatik iğne ile 2 kore biyopsi alınmıştır. Her biyopsi ışık mikroskopisi ve immunfloresan boyama ile incelenmiştir. Hastalar akut selüler rejeksiyon (ASR), kalsinörin inhibitörü(KNI) toksisitesi, intersitisyel fibrozis tübüler atrofi (IFTA), akut tübüler hasar(ATH) ve greft kaybı gelişenler olarak gruplara ayrılarak alt analizleri yapılmıştır.

Bulgular: Toplamda 34(%36,2) biyopsi ile en sık tespit edilen patolojiyi akut selüler rejeksiyon oluşturmaktadır. IFTA, ATH, nüks/de novo glomerülonefrit biyopsi sayıları sırasıyla 21(%22,3), 20(%21,3), 15(%16) olarak bulunmuştur. Akut rejeksiyon öyküsü olanlarda greft sürvisinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Greft kaybı olan grupta IFTA daha fazla görülmüştür (p<0.05). Surviler logrank testi ile IFTA ya göre kıyaslandığında istatistiksel anlamlılığını yitirmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda KNI toksisitesi, ATH ile greft sürvileri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Biyopsi sırasındaki albümin seviyesi greft kaybı olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç: Biyopsilerin yaklaşık üçte birinde öntanıdan farklı bir tanı ile karşılaşmıştır. Bu da biyopsi olmadan diğer klinik ve laboratuvar bulguların yetersizliğini göstermektedir. Greft survisini ön görmede biyopsi önemli yer teşkil etmektedir. Non-invaziv olarak biyopsi öncesi bakılan serum albumin seviyesi greft kaybını öngörmede bir parametre olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli, Biyopsi, Patoloji, Sağkalım.

DOI: 10.5798/dicletip.457229

Yazışma Adresi / Correspondence: Emre Sedar Saygılı, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 Şişli / İstanbul, Türkiye
e-mail: dr.emresaygili@gmail.com

Evaluation of factors influencing graft survival by transplant kidney biopsies

Abstract

Objective: Factors affecting long-term survival and allograft function may differ in each center. Therefore, it is aimed to evaluate the relation between biopsy results and graft survival of patients who have undergone renal allograft biopsy.

Methods: We retrospectively analyzed 94 biopsies of 70 renal transplant recipients. Disposable 16 G needles were used to perform 2 ultrasound-guided core biopsies. Each specimen was examined under light and immunofluorescence microscopy. Patients were divided into acute cellular rejection (ACR), calcineurin inhibitor (CNI) toxicity, graft loss, interstitial fibrosis tubular atrophy (IFTA), acute tubular damage (ATD) groups and analyzed.

Results: The most frequent pathology was ACR, diagnosed in total of 34 (36.2%) specimens. IFTA, ATD and recurrent de novo glomerulonephritis biopsy were 21 (22.3%), 20 (21.3%) and 15 (16%), in number, respectively. Graft survival in patients with a history of acute rejection was shorter than without history ($p<0.05$). IFTA was more common in the group with loss of graft ($p<0.05$). When compared with survival in log-rank test IFTA have lost their statistical significance. There was no significant difference between CNI toxicity, ATD and graft survival. Graft loss was more common in patients with lower albumin levels during biopsy ($p<0.05$).

Conclusions: Approximately one third of the biopsies were diagnosed differently than presumed. This demonstrates the inadequacy of other clinical and laboratory findings without biopsy. Renal allograft biopsy is an important tool to predict graft survival. Serum albumin level before biopsy can be considered as a parameter for predicting loss of graft.

Keywords: Kidney Transplantation, Biopsy, Pathology, Survival.

GİRİŞ

Böbrek nakli son dönem böbrek yetersizliğinin en iyi tedavi seçeneğidir. Diyaliz ile kıyaslandığında yaşam kalitesi ve sağkalım açısından birçok üstünlükleri mevcuttur¹. Kısa dönem greft sağkalımında ciddi iyileşmeler sağlanmasına rağmen, aynı durum ne yazık ki uzun dönem greft sağkalımı için geçerli değildir².

Renal allograft disfonksiyonunun araştırılmasında en önemli inceleme yöntemi allograft biyopsisidir^{3,4}. Post-transplant dönemde birçok klinik durum akut rejeksiyon ile karışabilmektedir⁵. Yapılan çalışmalarda biyopsi öncesi ve sonrası tanılar arasında %40'a varan oranlarda farklılıklar bildirilmektedir. Transplant böbreğin histolojik incelenmesi doğru tanı ve tedavi açısından büyük yarar sağlamaktadır⁶.

Uzun dönemdeki sağkalım ve allograft fonksiyonuna etkili olan faktörler her merkezde farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda ünitemizden takipli renal allograft biyopsi yapılmış olan hastaların

sonuçlarının klinik ve patolojik açıdan retrospektif olarak değerlendirilmesi, biyopsi sonuçları ve greft sağ kalımları arasındaki ilişkilerin ortaya konması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Renal Transplantasyon polikliniğinden takipli 2006-2010 yılları arasında renal allograft biyopsi yapılmış olan 70 hasta retrospektif olarak incelemiştir. Biyopsi işlemi deneyimli bir uzman tarafından ultrason rehberliğinde tek kullanımlık 16G otomatik iğne ile yapılmıştır. İki kore biyopsi alınmıştır. Alınan biyopsiler hasta başında x10 büyütme lup ile incelenmekte, korteks dokusu olup olmadığı değerlendirilmektedir. Patoloji Anabilim Dalı'na ulaştırılan örnekler immunfloresan inceleme için ayrıldıktan sonra fikse edilerek parafin bloklar elde edilerek ışık mikroskopik inceleme yapılmıştır. 16 hastaya ayrıca Cd4 boyası yapılabilmektedir. Hastaların biyopsi öncesi işlem onamları bulunmaktaydı. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır. Hastalar akut selüler rejeksiyon(ASR), kalsinörin inhibitörü(KNI)

toksisitesi, intersitisyel fibrozis tübüler atrofi (IFTA), akut tübüler hasar(ATH) ve greft kaybı gelişenler olarak gruplara ayrılarak alt analizleri yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir. Nümerik verilerden normal dağılıma uyan parametrik veriler student t testi ile normal dağılıma uymayanlar ise Mann-Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. Bağımlı gruptan elde edilen nümerik verilerin karşılaştırılmasında eşlenmiş örnekli t-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare testi ve Fischer Exact testi ile değerlendirilmiştir. Surviv hesaplanmasında Kaplan Meier yöntemi kullanılmıştır. Kategorik faktörlerin surviye etkisi log-rank analizi ile hesaplanmıştır. Birden çok faktörün surviye etkisi cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Hesaplamalarda ve grafiklerin çiziminde SPSS 17.0 (SPSS inc, IL, USA) programı kullanılmıştır. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma kapsamına giren 70 hastanın 51'i erkek, 19'u kadındır. 70 hastaya 94 adet biyopsi yapılmıştır. Hastaların biyopsi sırasındaki ortalama yaşları 35.7 ± 12.3 olarak bulunmuştur (Yaş Aralığı:18-60 Ortanca:33.5). Nakillerin 54(%77.1)'sı canlı, 16(%22,9)'ü kadavradan yapılmıştır. Hastalarımızda HLA uyumsuzluğu 2.6 ± 0.9 , Nakil öncesi renal replasman tipi (Preemptif:1, Hemodiyaliz:57, Periton diyalizi:12 hasta), Renal replasman süresi 33.6 ± 28 aydır. HBsAg (+) 1 hasta, Anti-HCV (+) 6 hasta bulunmaktadır.

Hastaların son dönem böbrek yetersizliğinin nedenleri glomerülonefrit-vaskülit(%38), bilinmeyen(%27), vezikoureteral reflü(%16), hipertansiyon(%6), ailevi akdeniz ateşi(%4), diabetik nefropati(%3), diğer (%6) idi. Hastaların 52'sine bir kez biyopsi yapılırken 18 hastaya birden çok kere biyopsi yapılmıştır.

Mükerrer biyopsiler mevcut bozukluğun progresyonu nedeniyle yapılmıştır. Biyopsi sonrası transfüzyon gerektirecek masif kanama ve böbrek kaybı gibi major komplikasyon gelişmediği tespit edilmiştir. Biyopsilerin 59'unda biyopsi öncesi en belirgin patolojik bulgu kreatinin yüksekliği, 13'ünde nefrotik düzeyde proteinüri, 13'ünde ise kreatinin yüksekliği ve nefrotik düzeyde proteinüri, 9'unda primer non-fonksiyone greft ve uzamış akut tübüler nekroz idi. Yapılan biyopsilerdeki ortalama glomerül sayısı 17.7 ± 10.7 olarak tespit edilmiştir.

Biyopsilerin 22'sinde sadece akut selüler rejeksiyon(ASR), 12'sinde ise ASR+diğer patolojiler tespit edilmiştir. Toplamda 34(%36,2) biyopsi ile en sık tespit edilen patolojiyi ASR oluşturmaktadır. İntersitisyel fibrozis tübüler atrofi (IFTA)(+), Akut tübüler hasar(ATH)(+), nüks/de novo glomerülonefrit(+) biyopsi sayıları sırasıyla 21(%22,3), 20(%21,3), 15(%16) olarak bulunmuştur.

Birinci yıl öncesi ve sonrası patolojik bulguların görülme sıklıkları incelendiğinde akut rejeksiyon ve kalsinörin inhibitörü toksisitesi görülme sıklıkları açısından anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.1$). İntersitisyel fibrozis tübüler atrofi ve nüks/de novo glomerülonefrit birinci yıl sonrası artarken, akut tübüler hasar ilk yıl daha fazla olarak gözlemlendi ($p=0.01$) (Tablo 1).

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

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

AD: Anlamlı Değil

Biyopsiler akut rejeksiyon tespit edilen ve edilmeyenler şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grubun biyokimyasal parametreleri karşılaştırıldığında istatistikî açıdan anlamlı farklılık tespit edilemedi. Parametreler Tablo 2 de verilmiştir. Biyopsi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları ile koyulan ön tanıların 65(%69,2) biyopside histopatolojik bulgular ile uyumlu olduğu gözlenirken, 29 (%30,8) biyopside ise değiştiği görülmüştür.

Tablo 2: Biyopsilerinde akut rejeksiyon tespit edilen ve edilmeyen hastaların biyokimyasal parametreleri

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

AD: Anlamlı Değil

Kalsinörin inhibitörü toksisitesi tespit edilen ve edilmeyen hastalardaki tacrolimus ve siklosporin kullanımı karşılaştırıldığında siklosporin kullananlarda toksisitenin daha fazla olduğu tesbit edildi (p=0.002) (Tablo 3). Çalışmadaki 4 hasta sirolimus, 2 hasta ise everolimus kullanmakta idi.

Hastaları greft kaybı olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayırarak biyokimyasal ve klinik parametreler açısından karşılaştırıldığında sadece albümin açısından anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Biyopsi sırasındaki albümin seviyesi greft kaybı olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur

(p<0.03). Greft kaybı olan hastalar ile greft fonksiyonlarını kaybetmemiş hastalar arasındaki biyopsi sırasındaki farklar Tablo 4 de verilmiştir.

Tablo 3: Kalsinörin inhibitörü kullanan hastaların biyopsilerinde ilaç ilişkili toksisite bulguları açısından tacrolimus ve siklosporin kullanımının karşılaştırılması

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

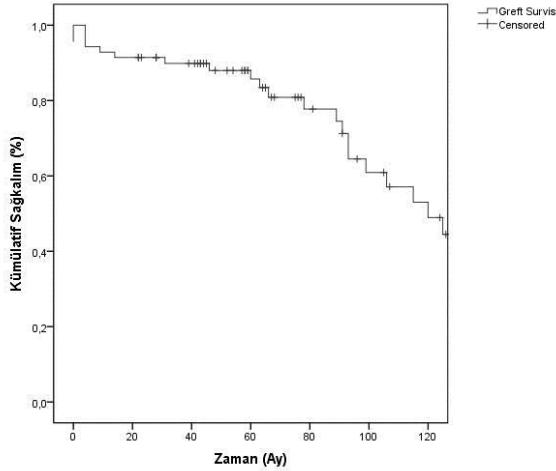
(p=0.002)

Tablo 4: Greft kaybı olan hastalar ile greft fonksiyonlarını kaybetmemiş hastalar arasındaki biyopsi sırasındaki farklar

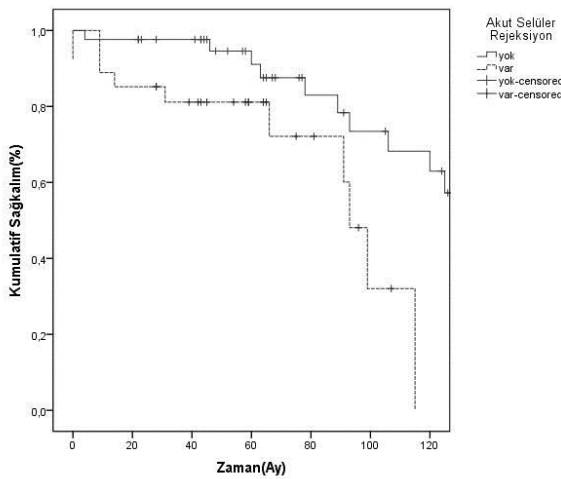
	DEVAM	GREFT KAYBI	p
	n:46	n:24	
Cinsiyet Erkek/Kadın	35/11	16/8	AD
Transplant sırasındaki yaş	33.6±12.3	30±13.3	AD
Biyopsi sırasındaki yaş	35.9±12	34.7±12.6	AD
HLA uyumsuzluğu	2.5±0,9	2.7±0,8	AD
Renal replasman süresi (ay)	36.3±29.3	28.3±25	AD
Sistolik Kan Basıncı(mmHg)	124.7±12.6	131.2±17.2	AD
DiastolikKan Basıncı(mmHg)	79.7±8.2	83.3±7	AD
Üre(mg/dL)	93±50.2	106.6±57	AD
Kreatinin(mg/dL)	3±2.1	3.4±2.6	AD
Total Kolesterol(mg/dL)	190.6±45.8	188.7±54.8	AD
HDL(mg/dL)	43±14.8	39.7±10.2	AD
Trigliserid(mg/dL)	181.9±94.8	140.1±60.1	AD
LDL(mg/dL)	107.732.1	119.5±46.5	AD
Ürik asit(mg/dL)	6.8±1.6	6.7±1.6	AD
Kalsiyum(mg/dL)	9±0.8	8.7±0.9	AD
Fosfor(mg/dL)	3.9±1.9	4.7±1.3	AD
Albümin(g/dL)	3.6±0.6	3.2±0.7	0.03
Hemoglobulin(g/dL)	11±2.3	10.4±2	AD
Hematokrit(%)	32.5±7	31.8±6.8	AD

AD: Anlamlı Değil

Çalışmaya alınan hastaların 1 yıllık greft sürvileri %93, %5 yıllık greft sürvileri %88 olarak tespit edilmiştir. Hastaların greft sürvilerinin Kaplan-Meier eğrisi Şekil 1 de verilmiştir. Akut rejeksiyon öyküsü olan ile olmayan hastaların greft sürvileri karşılaştırıldığında rejeksiyon olanlarda greft sürvisinin daha kısa olduğu tespit edildi. ($p<0.05$). Şekil 2 de Kaplan-Meier analizi yer almaktadır. Biyopsilerin 13 tanesine Cd4 boyası yapılmış olup bunların 4'ünde boyanma görülmüştür. Antikor aracılıklı rejeksiyon öyküsü olan bu 4 hastanın 3'ünün greft kaybı olmuştur.



Şekil 1: Çalışmaya alınan hastaların greft sürvisi



Şekil 2: Akut selüler rejeksiyon öyküsü olan ve olmayan hastaların greft sürvisi ($p=0.01$).

Çalışmaya alınan hastalar greft kaybı olanlar ve greft fonksiyonları devam edenler olarak iki gruba ayrıldığında greft kaybı olan grupta IFTA daha fazla görülmüştür ($p<0.05$). Ancak Kaplan-Meier analizinde sürviler logrank testi ile IFTA ya göre kıyaslandığında anlamlılığını yitirmiştir. Çalışmaya alınan hastalarda KNI toksisitesi, ATH ile greft sürvileri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir. Kadavra ve canlıdan yapılan nakiller arasında greft sürvileri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

TARTIŞMA

Biyopsi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları ile koyulan ön tanıların 65(%69,2) biyopside histopatolojik bulgular ile uyumlu olduğu gözlenirken, 29 (%30,8) biyopside ise değiştiği görülmüştür. Yaklaşık biyopsilerin üçte birinde farklı bir tanı ile karşılaşılması biyopsi olmadan diğer klinik ve laboratuvar bulguların yetersizliğini göstermektedir. Literatürde biyopsi sonrası ön tanıların %30 ile %42 oranında değişebildiği bildirilmektedir⁷⁻⁹. Al-Awwa IA ve ark. çalışmasında birbirinden habersiz üç ayrı araştırmacının biyopsi öncesi tanısı ile biyopsi sonrası gelen tanıları karşılaştırılmıştır. Çalışmada %26 oranında uyumsuz öntanı düşünüldüğü tespit edilmiştir¹⁰.

Bizim hasta grubumuz da ağırlıklı olarak canlıdan nakil yapılan, orta ve genç erkek hastalardan oluşmaktadır. Türkiye'de 2015 yılında nakil yapılan hastaların yalnızca %20,9'u kadavra kaynaklıdır. Ülkemizde halen kadavra kaynaklı nakil sayısı yeterli seviyelere ulaşmamıştır¹¹. Biyopsi sonrası transfüzyon gerektirecek masif kanama ve başka major komplikasyon gelişmediği tespit edilmiştir. Biyopsi sonrası greft kaybı olmamıştır. Bu da ultrason eşliğinde yapılan renal allograft biyopsisinde komplikasyon oranının az olduğunu göstermektedir. Komplikasyon yönünden bulgularımız literatürde yapılmış çok sayıda çalışma ile uyumludur¹²⁻¹⁵. Yeterli dokuya

ulaşma oranının gayet yüksek olduğu görülmüştür. 94 adet biyopsiden sadece bir tanesinde yetersiz dokuya rastlanmıştır. Yapılan biyopsilerdeki ortalama glomerul sayısı 17.7 ± 10.7 olarak tespit edilmiştir. Banff kriterlerine göre biyopsinin tercihen 10 ve daha fazla glomerul içermesi gerekmektedir. Asgari sınır ise 7 'dir¹⁶. Çalışmamızda bütün işlemlerde 2 kore biyopsi alınmıştır. Yapılan çalışmalarda uygun kriterlerde olan biyopsilerde tek kore biyopsisi ile prediktif değeri yaklaşık % 90 iken, iki kore biyopsisi ile prediktif değer %99'a yükseldiği gösterilmiştir¹⁷. Biyopsilerdeki major endikasyon akut rejeksiyon ile diğer allograft disfonksiyonlarını ayırt etmek olmuştur.

Yapılan 94 biyopsinin 22'sinde sadece Akut selüler rejeksiyon(ASR), 12'sinde ise ASR + diğer patolojiler tespit edilmiştir. Toplamda 34 (%36,2) biyopside ASR tespit edilmiştir. En sık tespit edilen patolojiyi ASR oluşturmaktadır. ASR birinci yıl öncesinde ve sonrasında benzer oranlarda tespit edilmiştir. ASR' nu ön görmek açısından biyokimyasal parametreler yol gösterici olabilir mi sorusuna cevap için biyopsiler ASR(+) ve (-) olarak ikiye ayrılmıştır. Sonuçta anlamlı fark yaratacak bulgu tespit edilememiştir. Biyopsi yapılan hastalar içinde akut rejeksiyon öyküsü olan ile olmayan hastaların greft sürvileri karşılaştırıldığında rejeksiyon olanlarda greft sürvisinin daha kısa olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Erken dönem akut rejeksiyon, sık akut rejeksiyon atakları ve tedaviye dirençli akut rejeksiyon greftin uzun dönem survisini belirleyen faktörlerdendir¹⁸. Ayrıca tekrar eden akut rejeksiyon atakları kronik allograft nefropatisi için risk faktörüdür^{19,20}. Hiç Akut rejeksiyon öyküsü olmayanların greft ömrünün daha uzun olduğu tespit edilmiştir²¹. Biyopsilerin 13 tanesine Cd4 boyası yapılmış olup bunların 4'ünde boyanma görülmüştür. Antikor aracılıklı rejeksiyon öyküsü olan bu 4 hastanın 3' ünün greft kaybı olmuştur. Laboratuvarda yeterli miktarda kit olmaması nedeniyle Cd4 boyasının az sayıda

yapılması çalışmanın zayıf noktalarından birisini oluşturmaktadır.

Histolojik olarak kronik allograft nefropatisi intersitisyel fibrozis, tübüler atrofi, glomerüler sklerozis ve vasküler obliterasyon ile karakterizedir²². Banff sınıflamasında kronik allograft nefropatisi için daha çok IFTA terimi kullanılmıştır. Bu sınıflamaya glomeruler, mezengial matriks ve vasküler değişiklikler dâhil edilmemiştir²³. Kalsinörin inhibitörü toksisitesi (+) olan biyopsi sayısı 20(%21,3) olarak bulunmuştur. KNI Toksisitesi(+) ve (-) olan gruplar tacrolimus ve siklosporin kullanımı açısından karşılaştırıldığında siklosporin kullananlarda toksisitenin daha fazla olduğu tesbit edildi ($p=0.002$). Kalsinörin inhibisyonu üzerinde etki eden iki ilaç olan tacrolimus ve siklosporinin histopatolojide benzer bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. Ancak takrolimus sikloporin'e göre potent, terapötik aralığı geniş, zayıf vazokonstriktör ve intersitisyel fibrozis yapıcı etkisi daha düşüktür²⁴.

Ayrıca m-TOR inhibitörü olarak çalışmamızdaki 4 hasta sirolimus, 2 hasta ise everolimus kullanmakta idi.

Greft kaybı olan hastalar ile greft fonksiyonlarını kaybetmemiş hastalar arasındaki biyopsi sırasındaki farklar incelendiğinde biyopsi sırasındaki albümin seviyesi greft kaybı olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.03$). Bu bulgu greft survi açısından değerlendirildiğinde anlamlılığını korumuştur. Ayrıca biyopsi sırasında proteinürisi olan hastalar dışlanarak tekrar cox regresyonu yapıldığında anlamlılığını korumaya devam etmiştir. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, böbrek naklinin ilk yılındaki albümin değerinin greft survisi açısından bağımsız prediktif değeri olduğu belirtilmiştir²⁵. Hastaların pre-transplant serum albümin seviyesinde her 0.2 g/dl artış ile transplant sonrası mortalitede %13 azalma bildirilmiştir²⁶. 2015 yılında

yapılan bir çalışmada böbrek nakli sonrası 1. yıl albumin seviyesi normal aralıkta olan (3.5-5.5 g/dL) hastaların uzun dönem takipleri incelenmiştir. Albümin seviyesinin 4.6 g/dL altında olması bile uzun dönemde kötü gidiş ile ilişkili bulunmuştur²⁷.

Protokol biyopsileri konusunda kesin bir fikir birliği olmaması nedeniyle şu an için ünitemizin rutin uygulamasında yer almamaktadır. Kadavra ve canlıdan yapılan nakiller arasında greft sürvileri arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir. Dokuz Eylül Üniversitesinin renal transplant sağkalımlarının incelendiği bir çalışmada da canlı ve kadavra kaynaklı nakiller arasında sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır²⁸.

Ünitemizde yapılan ve 20 yıllık nakil deneyimini değerlendiren bir çalışmaya göre greft sürvisi 1 yıl için %87,5, 5 yıl için %78,3 tespit edilmiştir. Bu çalışmada 2000 yılı sonrası nakillerde greft survisi daha iyi bulunmuştur²⁹. Çalışmamızda 2006 yılı sonrası yapılan biyopsiler olması nedeniyle greft sürvilerimiz ünitemizin genel ortalamasının üstünde gözlenmiştir.

Sonuç olarak; biyopsilerin yaklaşık üçte birinde öntanıdan farklı bir tanı ile karşılaşılmıştır. Bu da biyopsi olmadan diğer klinik ve laboratuvar bulguların yetersizliğini göstermektedir. Greft survisini ön görmede biyopsi önemli yer teşkil etmektedir. Non-invaz olarak biyopsi öncesi bakılan serum albumin seviyesi greft kaybını öngörmede bir parametre olarak değerlendirilebilir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Ghanta M, Jim B. Renal Transplantation in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *Med Clin North Am.* 2016; 100: 465-76.
2. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant.* 2004; 4: 378-83.
3. Gray DW, Richardson A, Hughes D et al. A prospective, randomized, blind comparison of three biopsy techniques in the management of patients after renal transplantation. *Transplantation.* 1992; 53: 1226-32.
4. Wilczek HE. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplantation.* 1990; 50: 790-7.
5. Matas AJ, Sibley R, Mauer M, et al. The value of needle renal allograft biopsy. I. A retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. *Ann Surg.* 1983; 197: 226-37.
6. Thauat O, Legendre C, Morelon E, Kreis H, Mamzer-Bruneel MF. To biopsy or not to biopsy? Should we screen the histology of stable renal grafts? *Transplantation.* 2007; 84: 671-6.
7. Kiss D, Landmann J, Mihatsch M, et al. Risks and benefits of graft biopsy in renal transplantation under cyclosporin-A. *Clin Nephrol.* 1992; 38: 132-4.
8. Kon SP, Templar J, Dodd SM, Rudge CJ, Raftery MJ. Diagnostic contribution of renal allograft biopsies at various intervals after transplantation. *Transplantation.* 1997; 63: 547-50.
9. Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB, et al. The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study. *Transplantation.* 1999; 67: 737-41.
10. Al-Awwa IA, Hariharan S, First MR. Importance of allograft biopsy in renal transplant recipients: correlation between clinical and histological diagnosis. *Am J Kidney Dis.* 1998; 31: S15-8.
11. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye 2015 Yılı Ulusal Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Kayıt Sistemi Raporu. Ankara:Türk Nefroloji Derneği Yayınları, 2016; 51-60.
12. Beckingham IJ, Nicholson ML, Kirk G, Veitch PS, Bell PR. Comparison of three methods to obtain percutaneous needle core biopsies of a renal allograft. *Br J Surg.* 1994; 81: 898-9.

13. Erturk E, Rubens DJ, Panner BJ, Cerilli JG. Automated core biopsy of renal allografts using ultrasonic guidance. *Transplantation*. 1991; 51: 1311-2.
14. Mahoney MC, Racadio JM, Merhar GL, First MR. Safety and efficacy of kidney transplant biopsy: Tru-Cut needle vs sonographically guided Biopty gun. *AJR Am J Roentgenol*. 1993; 160: 325-6.
15. Preda A, Van Dijk LC, Van Oostaijen JA, Pattynama PM. Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasound-guided biopsies of renal allografts and native kidneys using a 14-gauge Biopty gun. *Eur Radiol*. 2003; 13: 527-30.
16. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008; 8: 753-60.
17. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C, et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection: reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 1930-41.
18. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, et al. The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants treated by 3 cyclosporine regimens. *Transplantation*. 1993; 56: 307-15.
19. Emiroglu R, Yagmurdur MC, Karakayali F, et al. Role of donor age and acute rejection episodes on long-term graft survival in cadaveric kidney transplantations. *Transplant Proc*. 2005; 37: 2954-6.
20. Flechner SM, Modlin CS, Serrano DP, et al. Determinants of chronic renal allograft rejection in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation*. 1996; 62: 1235-41.
21. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342: 605-12.
22. Ponticelli C. Chronic allograft nephropathy. In: Ponticelli C(editor). *Medical complication of kidney transplantation*: Informa UK.; 2007: 105-7.
23. Racusen LC, Solez K, Colvin RB et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int*. 1999; 55: 713-23.
24. Nast CC, Cohen AH. *Pathology of Kidney Transplantation*. In: Danovitch GM(editor). *Handbook of Kidney Transplantation*: Lippincott Williams & Wilkins; 2009: 312-3.
25. Dahlberg R, Muth B, Samaniego M, et al. One-year serum albumin is an independent predictor of outcomes in kidney transplant recipients. *J Ren Nutr*. 2010; 20: 392-7.
26. Molnar MZ, Kovesdy CP, Bunnapradist S, et al. Associations of pretransplant serum albumin with post-transplant outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011; 11: 1006-15.
27. Oh IH, Park JS, Lee CH, Kang CM, Kim GH. Prognostic Significance of 1-Year Serum Albumin Levels Within the Normal Range After Kidney Transplantation. *Artif Organs*. 2015; 39: 965-72.
28. Çoban Ş, Yıldız S, Bozkaya E, ve ark. Böbrek Nakli Alıcılarının Morbidite, Hasta ve Greft Sağkalımı Yönünden Değerlendirilmesi: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Deneyimi. *Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal*. 2016; 26: 1-7.
29. Soylu H, Oruc M, Demirkol OK et al. Survival of renal transplant patients: data from a tertiary care center in Turkey. *Transplant Proc*. 2015; 47: 348-53.