

POSTTRANSPLANT PROTEINURİNİN PROGNOSTİK ONEMİ THE PROGNOSTIC IMPORTANCE OF POSTTRANSPLANT PROTEINURIA

Dr. Alaattin Yıldız, Dr. M. Şükrü Sever, Dr. Reha Erkoç, Dr. Aydın Türkmen,
Dr. S. Tevfik Eceder, Dr. Süleyman Türk, Dr. Işın Kılıçarslan*, Dr. Ergin Ark

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Patoloji Anabilim Dalı* - İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmada 514 hasta arasında posttransplant dönemde proteinüri saptanan ve greft fonksiyonları iyi olan 56 hasta (%11) retrospektif olarak incelendi. Proteinürinin türünün ve miktarının greft yaşam süresine etkisinin karşılaştırılması amaçlandı. Proteinüri hastalar, proteinürinin türüne göre Grup S (sürekli proteinüri 20 hasta, E/K: 16/4) ve Grup G (geçici proteinüri 36 hasta, E/K: 29/7) olarak sınıflandırıldı. Ayrıca proteinüri miktarına göre Grup M (massif proteinüri 32 hasta, E/K:29/3) ve Grup NM (non-massif proteinüri 24 hasta, E/K:16/8) olarak sınıflandırıldı. Proteinüri miktarı (massif veya nonmassif) ve türü (geçici veya sürekli) hastanın yaşı, donör kaynağı ve idame immunsupresif tedavi ile ilişkisiz bulundu. Transplantasyon ile proteinürinin ortaya çıkışı arasındaki ortalama süre 23.7 ay 0 ile 121 ay arasında idi. Grup M ve Grup NM arasında, hem de Grup S ve Grup G arasında istatistiki anlamlı fark saptanmadı.

İki ve beş yıllık greft yaşam süreleri sırası ile, Grup M'de %85 ve %80, Grup NM'de %95 ve %82 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0.24). Proteinürinin türü açısından incelendiğinde, 2 ve 5 yıllık greft yaşam süresi Grup S'de %70 ve %58, Grup G'de ise %92 ve %87 olarak bulundu ve fark istatistiki olarak anlamlı bulundu (p=0.02).

Sonuç olarak, transplantasyon sonrası ortaya çıkan proteinürinin türünün, greft yaşam süresi üzerine proteinürinin şiddetinden daha kuvvetli etkiye sahip olduğu düşünülmüştür.

SUMMARY

In this study, we reviewed the records 514 patients, followed-up in our transplantation out-patient clinic from 1983 to 1996 years and significant proteinuria was detected in 107 (63 from living-related, 44 of cadaveric donor origin) of the patients. 56 (11%) patients with good allograft function (serum creatinine level below 2 mg/dl) and proteinuria were evaluated retrospectively in this study. We aimed to investigate the effect of both type and amount of proteinuria in order to detect which has more pronounced effect, on allograft survival. The mean time interval between transplantation and the appearance of proteinuria was 23.7 Months (range 0-121 months). Patients with proteinuria were classified as Group P (patients with persistent proteinuria; including 16 male, 4 female) and Group T (patients with temporary proteinuria; including 29 male and 7 female) according to the type of the proteinuria. Also, considering the amount of the proteinuria, patients were classified as Group M (patients with massive (more than 3.5 gr/24h) proteinuria; including 29 male and 3 female) and Group NM (patients with nonmassive (less than 3.5 gr/24h) proteinuria; including 16 male, 8 female). The amount (massive or nonmassive) and type (temporary or persistent) of proteinuria did not relate with patients' age, donor source and maintenance immunosuppressive therapy. In terms of the time of the appearance of proteinuria, there was no statistically significant difference between either Group NM or Group P and Group T.

2 and 5-year allograft survival rates were found to be 85% and 80% in Group M and 95% and 82% in Group NM, respectively and no significant difference was noted between groups N and NM (p=0.24). In terms of type of proteinuria, 2 and 5 year allograft survival rates were found to be 70% and 58% in Group P and 92% and 87% in Group T, respectively and difference between groups P and T was found to be statistically significant (p=0.02).

In conclusion, we found significant relation between type and severity of proteinuria. Most of the patients with massive proteinuria also had persistent type proteinuria at the same time. Type of the post-transplant proteinuria have stronger effect on allograft outcome than severity of proteinuria.

Anahtar kelime: proteinüri, transplantation, greft survival

Key words: proteinuria, transplantation, allograft survival.

GİRİŞ

Posttransplant dönemde proteinüri sıklıkla transplant glomerulopati, kronik rejeksiyon ve de novo glomerulonefrit veya primer hastalığın nüksü nedeni ile ortaya çıkan oldukça sık görülen bir durumdur (1) ve greft yaşam süresini kötü yönde etkilemektedir (2). Literatürdeki bu konu ile ilgili yazılar, daha çok nefro-

tik düzeyde proteinüri ile ilgilidir ve proteinürinin miktarının veya türünün greft yaşam süresine etkisi ayrı olarak incelenmiştir (2, 3, 4). Bu çalışmada proteinürinin hem türünün hem de miktarının greft yaşam süresi üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1983 ve 1996 yılları arasında transplantasyon polikliniğimizden izlenen 514 hasta (305 canlı, 209 kadavra) arasında posttransplant dönemde proteinüri saptanan ve greft fonksiyonları iyi olan (seram kreatinin düzeyi < 2.0 mg/dl) 56 hasta (38 canlı, 18 kadavra) retrospektif olarak incelenmiştir. Hastanın üriner infeksiyonun yokluğunda 24 saatlik idrarda proteinüri tayini yapılmıştır. Günlük 1 gr'ın üzerindeki proteinüri anlamlı kabul edildi. Proteinüri saptanan 56 olgunun 45'i erkek, 11'i kadın olup, transplantasyondan ortalama 23.7 ay sonra (0 ile 107 ay arasında) ortaya çıktı. Proteinüri hastalar proteinürinin türü açısından sürekli (S) (20 hasta; 13 canlı, 7 kadavra) ve geçici (G) (36 hasta; 25 canlı, 11 kadavra) ve massif olmayan (NM, < 3.5 gr/gün) (24 hasta; 17 canlı, 7 kadavra) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 6 aydan kısa süren ve nüksü olmayan proteinüriler geçici proteinüri olarak tanımlandı. Hastaların demografik özellikleri **tablo 1** ve 2'de verildi. Proteinüri ortaya çıktığı dönemde ortalama bazal serum kreatinin düzeyi gruplar arasında (proteinüri türünün incelendiği S ve G grupları arasında, proteinürinin şiddeti açısından N ve NM grubu arasında) fark saptanmadı.

Patolojik inceleme için alınan materyal Hematoksiyen Eosin, PAS-M, Masson trikrom ile ışık mikroskopik ve immunfloresan inceleme ile incelendi.

İstatistiksel yöntem olarak gruplar arası parametrik değişkenlerde t-testi nonparametrik değişkenlerde Chi square testi, yaşam analizleri için Kaplan Meier analiz testi ve log rank analiz kullanıldı.

SONUÇLAR

Posttransplant dönemde ortaya çıkan proteinürinin miktarı (massif ve nonmassif) ve proteinürinin türü (geçici ve sürekli) ile hastanın yaşı, donör kaynağı ve ida-

Tablo 1. Çalışma gruplarının proteinüri miktarına göre demografik özellikleri

	Grup M n: 322	Grup NM n:24	istatistik
Ortalama yaş (yıl)	31.4 6.7	31.2 9.0	AD*
Cins (Erkek/Kadın)	29/3	16/8	p=0.022
Donör türü (Canlı/Kadavra)	21/11	17/7	AD
Serum kreatinine düzeyi	1.5 0.3	1.6 0.4	AD
Proteinim ortaya çıkış zamanı (ay)	26.9(0-107)	19.6 (0.9-82)	AD
Allograft histopatoloji			AD
Transplant glomerulopati	7	0	
Kronik rejeksiyon	3	3	
Sikloporin nefrotoksitesisi	0	2	
Allograft or De novo GN	1	0	
Akut rejeksiyon	1	1	

* AD: Anlamlı Değil

Tablo 2. Çalışma gruplarının proteinüri türüne göre demografik özellikleri

	Group S n: 220	Group G n:36	istatistik
Ortalama yaş (yıl)	31.0 6.6	31.2 9.0	AD*
Cins (Erkek/Kadın)	16/4	16/8	p=0.022
Donör türü (Canlı/Kadavra)	13/7	17/7	AD
Serum kreatinine düzeyi	1.6 0.3	1.6 0.4	AD
Proteinüri ortaya çıkış zamanı (ay)	31.5 (0-107)	19.6(0.9-822)	AD
Allograft histopatoloji			AD
Transplant glomerulopati	6	1	
Kronik rejeksiyon	3	3	
Sikloporin nefrotoksitesisi	1	3	
Allograft or De novo GN	1	0	
Akut rejeksiyon	0	2	

me immunosupresif tedavi tipi arasında ilişki saptanmadı.

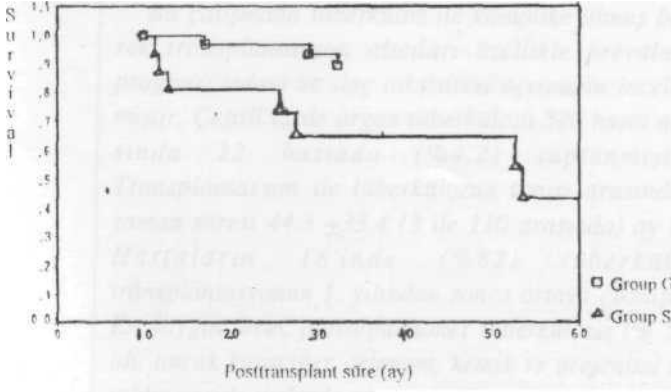
Hasta gruplarında proteinürinin ortalama ortaya çıkış süresi 23.7 ay (en kısa 0, en uzun 107 ay) idi. Proteinürinin şiddeti ile ortaya çıkış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, geçici proteinüri sürekli proteinüri gruba göre daha erken ortaya çıktı (19.6 ya karşı 31.5 ay). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

20 hastaya proteinürinin nedenini açıklamak için transplant biyopsisi uygulandı. 7 (%35) hastada transplant glomerulopati, 6 (%30) hastada kronik rejeksiyon, 2 hastada kronik rejeksiyon zemininde akut rejeksiyon, 1 hastada de novo GN veya allograft nüksü (FSGS), 4 hastada Cyc A toksitesisi saptandı. Transplant glomerulopati 7 hastanın tümünde massif proteinüri saptanırken, 6 hastada sürekli proteinüri saptandı.

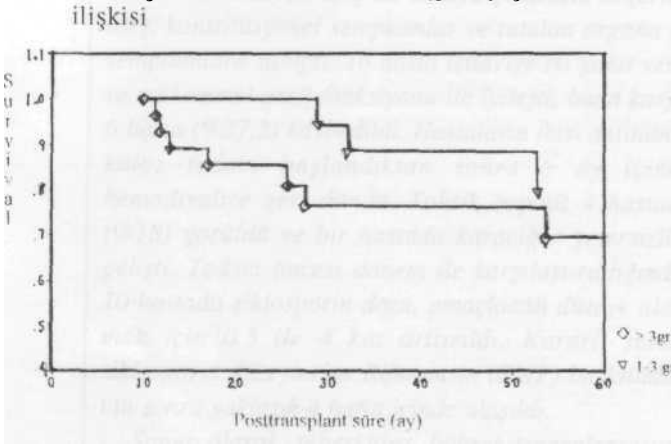
Proteinürinin türü ile miktarı ilişkili bulundu. Sürekli proteinüri 20 hastanın 17'sinde (%85) massif tip-te proteinüri saptanırken, geçici proteinüri saptanan 36

hastanın 15'inde (%41) proteinürü massif sınırlara idi.

Tüm gruplar greft yaşam süresi açısından karşılaştırıldı. Proteinürünün miktarı açısından incelendiğinde M ve NM grupları arasında greft yaşam süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.24$). 2 yıllık ve 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla grup M'de %85 ve %80, grup NM'de ise %95 ve %82 idi ($p > 0.05$). Proteinürünün türü açısından karşılaştırıldığında ise 2 ve 5 yıllık greft sağ kalım süresi S grubunda %70 ve %58, G grubunda ise %92 ve %87 olarak saptandı ve fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.025$). **Şekil 1 ve 2.**



Şekil 1: Proteinürü türü ve greft yaşam süresi



Şekil 1: Proteinürü miktarı ve greft yaşam süresi ilişkisi

TARTIŞMA

Böbrek transplantasyon hastalarında sürekli proteinürü sıklıkla allograft glomerulopati, kr. rejeksiyon ve de **novo** veya allograft niüks, reflü nefropatisi nedeniyledir. Serimizdeki sürekli proteinürünün de en sık nedeni allograft glomerulopati idi. Transplant nefrotik sendrom sıklığı senler arası farklılıklar gösterir ve %3.2 ile %12.8 arasında değişmektedir (5, 6). Bizim serimizde massif proteinürü sıklığı 32/514 (%6) olarak bulunmuştur. Bu düşük değer hasta seçimimiz ile ilgilidir. Proteinürünün greft yaşam süresi üzerine etkisinin daha doğru

değerlendirilebilmesi için yalnızca proteinürü ortaya çıktığında iyi greft fonksiyonu olan hastalar inceleme-ye alınmıştır.

Böbrek transplantasyon hastalarında erken dönemde ortaya çıkan geçici proteinürülerin süresi veya miktarının prognozu çok etkilemediği düşünülmektedir (7).

Yakın dönemde bildirilen bir yazıda geçici proteinürüli hastalarda 1 ve 5 yıllık greft yaşam süresi %100 ve %90 olarak bildirilirken, sürekli proteinürüli hastalarda %92.5 ve %30.8 olarak bildirilmiştir. İki grup arasında greft yaşam süresi anlamlı olarak farklı bulunmuştur (4). ($p > 0.0001$). Bizim serimizde de 2 ve 5 yıllık greft yaşam süresi G grubunda %92 ve %87, S grubunda ise %70 ve %58 olarak saptandı ve fark istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0.025$). **Şekil 1.** Literatürde nefrotik olmayan düzeydeki proteinürülerin greft yaşam süreleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Ancak ağır proteinürüli hastalarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada proteinürü ortaya çıktıktan sonra ortalama diyalize dönme süresi TG'de 8.2 ay, kr.Rx'de 7.4 ay, allograft GN'de 11.4 ay olarak bildirilmiştir (2). Çalışma serimizde 2 yıllık ve 5 yıllık greft sağkalım oranları sırasıyla grup M'de %85 ve %80, grup NM'de ise %95 ve %82 idi, ancak istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı, ($p=0.24$). Greft yaşam süresinin histopatoloji ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir. Ağır proteinürüyle seyredebilmesine karşın membranöz nefropati niüksü veya de novo nefriti olgularında iyi greft yaşam süresi bildirilmektedir (2, 5). Serimizde histopatolojinin greft yaşam süresine etkisini söyleyebilmek biyopsi yapılan olguların sayısının küçük olması (14/32:%50) nedeni ile güçtür.

Sonuç olarak renal transplantasyon hastalarında proteinürü türünün (süreliye karşı geçici), proteinürünün miktarına (massife karşı massif olmayan) göre greft yaşam süresi üzerine daha etkili olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cheigh JS, Mourabian J, Susin M, et al. Kidney transplant nephrotic syndrome: relationship between allograft histopathology and natural course. *Kidney Int* 1980; 18:3.358-65.
2. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, et al. Proteinuria following transplantation. Correlation with histopathology and outcome. *Transplantation* 1984; 38:6, 607-12.
3. Jeong HJ, Kim YS, Oh CK, et al. Proteinuria after renal allograft: assesment based on severity and causes. *Transplant. Proc.* 1994; 26:4, 2132-2133.

4. Kim HC, Park SB, LeeSH et al. Analysis of 214 percutaneous allograft renal biopsies. *Transplant. Proc.* 1994; 26;4, 2197-8.
5. Berger BE, Vincenti F, Biava C, et al. De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation*, 1983 ; 35:315-9.
6. Peterson VP, Olsen TS, Kissmeyer-Nielsen F, et al. Late failure of human renal transplants. An analysis of transplant disease and graft failure among 125 recipients surviving for one to eight years. *Medicine*, 1975; 54:1,45-71.
7. Sethik, First MR, Pesce AJ, et al. Proteinuria following renal transplantation. *Nephron*, 1977;18:1,49-59.
8. Bear RA, Aprile M, Sweet J, et al. Proteinuria in renal transplant recipients, incidence, cause, prognostic importance. *Transplant Proc* 1988; 20:6, 1235-6.
9. Castelao AM, Grino JM, Seron D. et al. Pathological differential diagnostic of proteinuria and late failure after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24:1,110-2.