

## RENAL GREFT FONKSİYONU ve BAZAL GLOMERULER ALAN

### RENAL ALLOGRAFT FUNCTION AND BASELINE GLOMERULAR AREA

Sait Şen, Bülent Celasun\*, Soner Duman\*\*, Cüneyt Hoşçoşkun\*\*\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. Patoloji Anabilim Dalı, Bornova- İZMİR

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi. Patoloji Anabilim Dalı, Etlik ANKARA

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bornova- İZMİR

\*\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi. Organ Nakli Araştırma ve Uygulama Merkezi. Bornova- İZMİR

#### ÖZET

Glomerüler alan ve hacim ölçümü nativ böbreklerde sık renal transplant olgularında az çalışılmıştır. Sıfır saat biyopsilerde bulunan histopatolojik bulguların glomerüler boyut ile ilişkisi ve bazal glomerüler boyutun post transplant dönemde kreatinin değerleri ile ilişkisi çok araştırılmamış konulardandır.

Bu çalışmada merkezimizde canlıdan renal transplantasyon yapılan 40 olguda bazal glomerüler alan (BGA) ortalamalarının bazal, birinci ve altıncı ay, birinci ve ikinci yıl kreatinin değerleriyle ilişkisi araştırıldı. Aynı zamanda BGA ile verici yaşı, histopatolojik toplam skor (TS) ve glomerüloskleroz (GS) yüzdesi ilişkisi araştırıldı.

BGA ile post transplant kreatinin değerleri, yaş, TS ve GS yüzdesi arasında bir ilişki bulunmadı. Verici yaşı; tüm kreatinin değerleri, GS yüzdesi, TS ile, TS; bazal, birinci ve altıncı ay kreatinin değerleri ve GS yüzdesi ile, GS yüzdesi; tüm kreatinin değerleri ile korele idi. Elli yaşın üzerindeki vericilerde kreatinin değerleri, TS ve GS yüzdesi anlamlı olarak yüksekti, ortalama BGA için anlamlı fark bulunmadı. Erkek ve kadın vericiler arasında kreatinin değerleri, BGA, TS ve GS yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Transplant sırasında veya sonrasında biyopsilerde BGA ölçümleri greft fonksiyonu açısından değerli bilgiler taşıyabilir. Bu çalışmada BGA ile post transplant kreatinin değerleri, TS ve GS'un korelasyonu saptanmadı. Takip eden biyopsilerde glomerüler boyut değişimlerinin birbiri ve greft fonksiyonu ile korelasyonunun araştırılması değerli olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** renal transplantasyon, biyopsi, glomerül, morfometri, planer alan

#### SUMMARY

Measurement of glomerular area and volume have been studied for native kidney biopsies, but much less for renal transplant biopsies. Relationship of histopathological findings of zero hour biopsies with baseline glomerular area (BGA) and BGA with post transplant creatinine values have not been studied much.

In this study, we have searched correlation of baseline glomerular area of 40 living related renal transplant case with post transplant creatinine values of baseline, 1", 6" month and 1" and 2" year. At the same time we have studied correlation of donor age, histopathological total scores (TS) and percentage of glomerulosclerosis (PGS) with BGA.

There was no correlation between BGA and post transplant creatinine values, age, TS and PGS. Donor age was correlated with all creatinine values, PGS and TS. TS was correlated with baseline, 1st and 6st months creatinine values and PGS. PGS was correlated with all creatinine values. Average creatinine values, TS, PGS of donors elder than 50 were significantly higher but for BGA there was no significant difference. There was no significant findings for creatinine values, BGA, TS, PGS between male and female groups.

Measurement of BGA in the biopsies during the transplantation or after the transplantation may be valuable for determination of graft function. In this study we didn't find any correlation between BGA and post transplant creatinine values, TS and PGS. In the follow up biopsies, it may be valuable to study the correlation of changes in glomerular area and the graft function.

**Key words:** Renal transplantation, biopsy, glomerulus, morphometry, planer area

## GİRİŞ

Glomerüler alan ve hacim ölçümü renal patolojilerde önem taşımaktadır. Glomerüler boyutta, böbrek ağırlığı, vücut yüzeyi, yaş, cinsiyet ve böbrek sayısına bağlı değişiklikler yanısıra glomerüler patolojilerde farklılıklar saptanmıştır (1-16). Glomerüler zedelenmenin ortaya çıkmasının, glomerüler boyutu artırabileceği veya glomerüler boyutun artmasının, glomerüler hasarı artırabileceği ileri sürülmektedir. Nativ böbrek biyopsilerinde bu tür morfometrik çalışmaların bulunmasına karşılık, renal transplant olgularında glomerüler morfometri ve greft fonksiyonu ilişkisi az çalışılmış konulardan biridir. Aynı gruba ait iki çalışmadan biri bazal glomerüler en büyük planer alanın (maksimal planer alan- MPA) greft fonksiyonu ile ilişkisini gösterirken, diğeri normal vericilerde glomerüler boyut farklılıklarını ortaya koymaktadır (17-18). Bu iki çalışma da morfolojik bulgu saptanmayan sıfırına saat biyopsilerde (SSB'lerde) yapılmıştır. Ancak SSB'ler bir takım morfolojik bulgular taşımaktadır (19-37). Yaşlı vericilerin SSB'lerinde glomerüloskleroz yüzdesi, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve kronik vasküler değişikliklerde artış dikkati çekmektedir (19-21,23-25,28,29,32,33). Bu değişikliklerin greft fonksiyonu üzerinde olumsuz etkileri bildirilmektedir (19-24,28,29,31,33,34,36,37). Kronik histopatolojik bulguların glomerüler boyut ile ilişkisi ve bazal glomerüler boyutun post transplant kreatinin değerleri ile ilişkisi araştırılmamış konulardandır.

Bu çalışmada merkezimizde canlıdan renal transplantasyon yapılan olgularda SSB'lerde bazal glomerüler alan (BGA) ortalamalarının bazal, birinci, altıncı ay ile birinci, ikinci yıl kreatinin değerleri ve verici yaşı, biyopsideki histopatolojik bulgular ile ilişkisi araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezinde renal transplantasyon yapılmış ve Patoloji Anabilim Dalı Arşivinde SSB bulunan olgular çalışmaya alındı. 1994-1999 yılları arasında canlıdan renal transplantasyon yapılmış ve morfometrik ölçüm yapılan kesitinde 6'dan fazla glomerül bulunan ardışık 40 olgu çalışmaya alındı.

SSB'ler transplantasyon sırasında damar anatomozlarının bitirilmesinin ardından kanlanmayı takiben, tru-cut perkutan biyopsi iğnesi ile görerek, açık biyopsi şeklinde alındı. Biyopsi örnekleri fosfat tampon solüsyonu içine konulup patoloji laboratuvarına gönderildi. Disseksiyon mikroskobu ile örnek incelendikten sonra yeterli büyüklükte korteks içerenlerden immun fluoressan inceleme için 2-3 mm

kortikal parça ayrılıp, geri kalan doku %4'lük formalin ve/veya B5'te tesbit edilip, parafine gömüldü. Parafin bloklardan hazırlanan 4 ^ m kalınlıktaki kesitlere hemotoksilen eozin (HE), periodik asit Schiff (PAS), Masson trikrom boyalan uygulandı ve kesitler ışık mikroskobunda incelendi.

Histolojik incelemede her böbrek koruna ait ortalama 15 kesit incelendi ve görülen tüm değişiklikler kaydedildi. Bulguların derecesi 0, 1, 2 olmak üzere skorlandı. Skorlama lezyon saptanmadığında 0, saptandığında yoğunluğuna göre 1 veya 2 olarak yapıldı. Global skleroz (GS) sklerotik glomerüller %25'den az olduğunda 1, %25 ve üzerinde olduğunda 2 olarak skorlandı. Glomerüler yumağın küçüldüğü ve Bowman mesafesinin normalden geniş görüldüğü erken iskemik glomerüler kollaps da aynı şekilde skorlandı. Ayrıca glomerül kapiller lümenlerindeki trombüs ve polimorf nüveli lökositler (PNL), peritübüler kapillerlerdeki PNL'ler, interstisyel fibrozis ve yangisal infiltrasyon, tübüllerdeki atrofik değişiklikler veya bazal membran kalınlaşması ve vasküler değişiklikler (arterlerde intimal fibrozis ve lamina elastikada tabakalaşma veya parçalanma, arteriolde intimal hyalini birikimler) yoğunluğuna göre ayrı ayrı derecelendirildi. Hafif ve fokal değişiklik olduğunda 1, belirgin ve yaygın olduğunda 2 olmak üzere skorlandı. Son olarak her olguda lezyon skorları toplanarak histopatolojik toplam skor (TS) elde edildi.

SSB'lerin morfometrik ölçümleri Gülhane Askeri Tıp Akademisi Patoloji Anabilim Dalı, nicel patoloji laboratuvarında yapıldı. Hematoksilen eozin boyalı, dördüncü lamda rastgele bir kesitteki tüm glomerüllerin görüntüleri Zeiss axioplan mikroskop ve Kontron frame grabber yardımı ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Daha sonra bu görüntüler üzerinde glomerül yumağı ve Bowman kapsülünün trasesi çizildi. Vasküler ve tübüler kutupta çizimler olası hat boyunca tamamlandı. Son olarak, KS 400 version 1.2 görüntü analizi programı ile yumak ve kapsül alan, çevre, en büyük ve en küçük çapları ölçüldü. Her olgunun yumak ve kapsül alan ortalamaları hesaplanarak yumak ve kapsül BGA'lan bulundu. Böbrek iğne biyopsilerinde MPA çalışma zorluğu nedeniyle Newbold ve ark." önerdiği şekilde ayrıca MPA'lar hesaplandı. BGA ve MPA'lar arasındaki korelasyon da araştırıldı.

Olguların post transplant kreatinin değerleri ile rejeksiyon atağı olup olmadığı, sayısı ve tedaviye yanıtı izlem kartlarından çıkarıldı. İlk 10 gün içindeki en küçük kreatinin değeri bazal kreatinin değeri olarak belirlendi. Birinci, altıncı ay ile birinci, ikinci yıl kreatinin değerleri de belirlendi.

BGA ve MPA ölçümleri, histopatolojik skor toplamı, glomerüloskleroz yüzdesi, verici yaşı, kreatinin

değerleri ile korelasyon testleri SSPS versiyon 7.5 istatistik programı Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Verici cinsiyeti (kadın/erkek) ve yaş grubuna göre (50 yaş üzeri ve altı), ve rejeksiyon olup olmadığına göre BGA, MPA, kreatinin değerleri, TS ve GS yüzdesi ortalamaları bağımsız örnekler için tek yönlü t-testi kullanılarak karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Alıcıların 24'ü erkek, 16'sı kadın, yaş ortalaması  $31,50 \pm 9,36$  idi (en büyük yaş 52, en küçük yaş 12). Vericilerin 18'i anne, 12'si baba, 7'si kardeş, üçü diğer akrabalar, yaş ortalaması  $52,98 \pm 13,86$  idi (en büyük yaş 80, en küçük yaş 23). Her olguda ortalama  $11,48 \pm 5,56$  glomerülün BGA'sı ölçüldü. Olguların sadece 3'ünde hiçbir histopatolojik bulgu saptanmadı. TS ortalaması  $4,2 \pm 2,9$  olup. GS yüzdesi ortalama  $\%6,45 \pm 8,22$  idi. Olgulara ait tanımlayıcı bulgular **Tablo 1**'de verildi.

SSB alınmasından sonra olgularda biyopsi ile ilgili bir komplikasyon görülmedi. Olguların birisinde transplant nefrektomi yapıldığından (komplikasyonlar nedeniyle immunsüpresyonu kesildi), ikisi de sepsis ve pnömoni tablosunda fonksiyone greft ile kaybedildiğinden, 6 ay kreatinin takip değerleri yoktu. Birer olguda birinci ve ikinci yıl içinde öldüğünden takipten çıkmıştı. İki yıl sonunda toplam 5 olgu izlemenden çıkmış oldu.

Yumak ve kapsül BGA ortalamaları; yaş; kreatinin değerleri, TS ve GS yüzdesi ile korelasyon göstermedi (**Tablo 2**). Verici yaşı; bazal, birinci, altıncı ay, birinci ve ikinci yıl kreatinin değerleri, GS yüzdesi, TS ile

korele bulundu. TS; bazal, birinci ve altıncı ay kreatinin değerleri ve GS yüzdesi korele idi. GS yüzdesi; bazal, birinci, altıncı ay ve birinci, ikinci yıl kreatinin değerleri ile korele idi.

Newbold ve ark. önerdiği şekilde böbrek iğne biyopsilerinde kapsül ve yumak MPA'ları hesaplandı ve tüm istatistikler tekrarlandı. MPA ile yaş, kreatinin değerleri, TS ve GS yüzdesi ile korelasyon bulunmadı ( $0,155$  Pearson korelasyon değerleri  $-0,122$ , p değerleri  $0,350$ ).

Ortalama BGA ile MPA'lar birbirleri ile korele idi. Aynı zamanda BGA ile MPA'ların, hem yumak hem de kapsül alanları birbirleri ile korele idi. ( $0,997$  Pearson korelasyon değerleri  $0,895$ , p değerleri  $0,000$ )

Elli yaşın üzerindeki vericilerde ortalama kreatinin değerleri, TS ve GS yüzdesi anlamlı olarak yükseldi, BGA ve MPA ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 3**).

Erkek ve kadın vericilerin ortalama kreatinin değerleri, BGA ve MPA ölçümleri, TS ve GS yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (**Tablo 4**). Kadınlarda glomerül boyutu ve GS yüzdesi biraz daha fazla, ancak TS daha azdı.

Post transplant dönemde 15 olguda en az bir rejeksiyon atağı görüldü ve olgular antirejeksiyon tedavi aldı. Rejeksiyon olan olguların ortalama kreatinin değerleri, verici yaşı ve GS yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu (**Tablo 5**). Histolojik skor toplamı, kapsül BGA alanları biraz daha yükseldi, ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 1: Olgulara ait tanımlayıcı özellikler.

	Sayı	Ortalama± Std. Sapma	En küçük	En büyük
Alıcı yaşı	40	$31,50 \pm 9,36$	12	52
Verici yaşı	40	$52,98 \pm 13,86$	23	80
Bazal kreatinin (mg/dl)	40	$1,27 \pm 0,54$	0,40	3,46
1. ay kreatinin (mg/dl)	40	$1,37 \pm 0,58$	0,59	3,96
6. ay kreatinin (mg/dl)	37	$1,64 \pm 0,52$	0,83	2,87
1. yıl kreatinin (mg/dl)	36	$1,74 \pm 0,72$	1,00	3,97
2. yıl kreatinin (mg/dl)	35	$1,86 \pm 0,86$	0,71	4,83
Glomerül sayısı	40	$11,48 \pm 5,56$	6,00	32,00
Histolojik skor toplamı	40	$4,20 \pm 2,90$	0,00	10,00
Glomerüloskleroz yüzdesi	40	$0,06 \pm 0,08$	0,00	0,36
Kapsül BGA (mikron2)	40	$13591 \pm 4525$	6613	24225
Yumak BGA (mikron2)	40	$9614 \pm 3477$	3257	17328

**Tablo 2:** Ortalama bazal glomerüler yumak ve kapsül alanlarının verici yaşı, kreatinin değerleri ve glomerüloskleroz yüzdesi ile ilişkileri (p değeri iki yönlü).

p değeri	Pearson katsayısı	Ort BGA		Verici	Kreatinin				Toplam	GS	
		Kapsül	Yumak	Yaşı	Bazal	1. ay	6. ay	1.yıl	2. yıl	skor	yüzdesi
<b>Ort BGA</b>	Kapsül		,965	,019	-.039	<b>-,117</b>	,033	<b>.121</b>	-,012	,141	-,026
	Yumak	,000		-,007	,031	-.099	,090	.160	,067	,122	,033
<b>Verici yaşı</b>		.905	,966	-	,464	,507	,551	,555	,546	,523	,510
	Bazal	.811	.848	.003	-	,560	,514	.623	.604	,349	,611
Kreatinin	1. ay	.471	.544	.001	.000	-	,441	.521	,477	,356	,429
	2. ay	.846	,597	.000	.001	,006	-	,767	,687	,281	,406
<b>1. yıl</b>		.481	.351	,000	.000	,001	,000	-	,908	,276	,539
	2. yıl	,946	,701	.001	.000	,004	,000	,000	-	,199	,541
<b>Toplam skor</b>		,385	,454	.001	.028	,024	,092	,103	,251	-	,606
<b>GS yüzdesi</b>		.873	.842	,001	,000	.006	.013	,001	,001	,000	-

BGA: Bazal glomerüler alan, GS: Glomerüloskleroz

**Tablo 3:** Vericilerin 50 yaş üzerinde ve altında olgulu grupların kreatinin, bazal glomerüler alan, yaş, histolojik skor toplamı ve glomerüloskleroz yüzdesi ortalamaları ve istatistiksel anlamı (p değeri tek yönlü).

	50 yaş altı		50 yaş üzeri		p değeri
	Sayı	ortalama±Std sapma	Sayı	ortalama±Std sapma	
Bazal kreatinin (mg/dl)	16	1,07±0,51	24	1,41±0,52	0,029
1. ay kreatinin (mg/dl)	16	1,16±0,36	24	1,52±0,66	0,025
6. ay kreatinin (mg/dl)	15	1,44±0,56	22	1,77±0,45	0,028
1. yıl kreatinin (mg/dl)	14	1,37±0,48	22	1,97±0,75	0,006
2. yıl kreatinin (mg/dl)	14	<b>1,42±0,66</b>	21	2,15±0,87	0,006
Kapsül alanı ort. (mikron <sup>2</sup> )	16	12715±3788	24	14175±4957	0,163
Yumak alanı ort. (mikron )	16	9088±3011	24	9964±3762	0,221
Verici yaşı	16	39,94±7,79	24	61,67±9,44	0,000
Histolojik skor toplamı	16	2,25±1,77	24	5,50±2,80	0,000
Glomerüloskleroz yüzdesi (%)	16	2,63±4,25	24	9,00±9,27	0,003

**Tablo 4:** Kadın ve erkek verici gruplarının kreatinin, bazal glomerüler alan, yaş, histolojik skor toplamı ve glomerüloskleroz yüzdesi ortalamaları ve istatistiksel anlamı (p değeri tek yönlü).

	Kadın		Erkek		p değeri
	Sayı	ortalama±Std sapma	SayıN	ortalama±Std sapma	
Bazal kreatinin (mg/dl)	22	1,24±0,62	17	1,34±0,43	0,285
1. ay kreatinin (mg/dl)	22	1,31±0,48	17	1,48±0,70	0,331
6. ay kreatinin (mg/dl)	22	1,70*0,56	15	1,54±0,46	0,335
1. yıl kreatinin (mg/dl)	22	1,78±0,77	14	1,66±0,66	0,310
2. yıl kreatinin (mg/dl)	21	1,92±0,96	14	1,77±0,71	0,304
Kapsül alanı ort. (mikron <sup>2</sup> )	22	13496±4192	17	13275±4838	0,440
Yumak alanı ort. (mikron <sup>2</sup> )	22	9534±3465	17	9427±3463	0,462
Verici yaşı	22	53,18±11,85	17	52,65±16,85	0,454
Histolojik skor toplamı	22	3,82±2,46	17	4,35±3,20	0,280
Glomerüloskleroz yüzdesi (%)	22	8,18±9,74	17	4,06±5,44	0,052

**Tablo 5:** Transplantasyon sonrası rejeksiyon varlığına göre kreatinin, bazal glomerüler alan, yaş, histolojik skor toplamı ve glomerüloskleroz yüzdesi ortalamaları ve istatistiksel anlamı (p değeri tek yönlü).

	Rejeksiyon yok		Rejeksiyon var		p değeri
	Sayı	ortalama±Std sapma	Sayı	ortalama±Std sapma	
Bazal kreatinin (mg/dl)	25	1,19±0,42	15	1,42±0,68	0,098
1. ay kreatinin (mg/dl)	25	1,22±0,34	15	1,63*0,79	0,013
6. ay kreatinin (mg/dl)	22	1,47±0,50	15	1,88±0,46	0,008
1. yıl kreatinin (mg/dl)	21	1,48±0,48	15	2,09±0,85	0,011
2. yıl kreatinin (mg/dl)	20	1,58±0,60	15	2,23±1,03	0,013
Kapsül alanı ort. (mikron <sup>2</sup> )	25	12603±4341	15	15011±4566	0,052
Yumak alanı ort. (mikron <sup>2</sup> )	25	8758±3016	15	10776±3919	0,038
Verici yaşı	25	49,84±13,87	15	58,20±12,60	0,032
Histolojik skor toplamı	25	3,68±2,71	15	5,07±3,08	0,073
Glomerüloskleroz yüzdesi (%)	25	3,76±5,65	15	10,93±9,96	0,003

## TARTIŞMA

Glomerüler alan ve hacim ölçümü glomerüler patolojilerde önem taşımaktadır. Böbrek iğne biyopsilerinde glomerül ölçümleri için farklı yöntemler kullanıldığı dikkati çekmektedir. MPA, sık kullanılan

bir alan hesaplamasıdır, ancak ölçümde farklı yöntemler kullanılmaktadır (1-3, 17,18). İdeal olarak, bir glomerülün seri kesitlerinin takip edilip en büyük alanının bulunması gerekir. Ancak, bu yöntem teknik olarak zordur ve zaman alıcıdır. MPA, glomerüler

hacim ölçümlerinde de kullanılmaktadır (10,11). Hacim ölçümlerinde en sık kullanılan Cavalieri metodu ve MPA dışında başka metodlar da bulunmaktadır (10-12). Cavalieri metodunda bir glomerülün tüm kesit alanları toplanıp hacim ölçümü yapılmaktadır ve iğne biyopsilerinde uygulanması zordur. Ulaşabildiğimiz literatürde bir kesitteki tüm glomerüllerin alanlarının ölçümü ve ortalama alan hesaplanması sonrasında hacim belirlendiği saptanmamıştır. Ayrıca ortalama glomerüler alan ile MPA korelasyonunun araştırıldığı bir çalışma da saptanmamıştır. Pratik olarak glomerüller arasında ayırım yapılamayacağı için glomerül alan ortalamaları hacim tahminlerinde kullanılabilir. Bunun için korelasyon katsayısının hesaplanması gereklidir.

Morfometrik çalışmalarda glomerüllerin yumak veya kapsül alanlarının kullanıldığı dikkat çekmektedir (1-4, 6-9, 15-18). Akut iskemik kollaps dışında yumak ve kapsül alanlarının birbirleri ile korele olması gereklidir. Ortalama yumak ve kapsül alan değerlerinin birbirleri ile korele olması morfometrik çalışmalarda her iki alanın da kullanılabilir olduğunu ortaya koymaktadır. Bu Abdi ve ark. tarafından da belirtilmektedir (18). Bu araştırmacılar yumak ölçümlerini teknik olarak tercih etmişlerse de, biz Newbold ve ark gibi, kapsül ölçümü yapmanın daha kolay olduğunu düşünüyoruz (1). Bu çalışmada her iki yöntem de kullanılmış bulgularda farklılık saptanmamıştır.

BGA ve MPA, yumak ve kapsül alanlarının birbirleri ile korele olması, her iki yöntemin de kullanılabilir olduğunu ortaya koymuştur. Hacim ölçümleri yapılacaksa, BGA için korelasyon katsayısının hesaplanmasına ihtiyaç vardır. MPA ile Cavalieri metodu arasında korelasyonu araştıran çalışmalar vardır (10-11). Ortalama glomerül alan ölçümleri içinde benzer çalışmalara gereksinim vardır.

Glomerüler boyutun yaş, cinsiyet ve ırk ile farklılık gösterebileceği belirtilmektedir (4,6,9,17). Tek böbreklilerde ve böbrek ağırlığı fazla olanlarda glomerüller büyüktür (1,2). Glomerüler patolojilerde glomerül boyutunda değişiklikler ve iri glomerüllerin daha kolay hasarlandığı belirtilmektedir (1-8). Ancak, transplant böbreklerde glomerüler morfometrik çalışmalar dikkati çekmemektedir. Halbuki, BGA değerleri alıcı ve verici için bilgiler taşıyabilir. Vericiler tek böbrekli kalacağı için, BGA değerleri ile glomerüloskleroz yüzdesi ve böbreğin hasarlanma olasılığı saptanabilir. Alıcılar için de benzer nitelikte prognostik bilgiler sağlanabilir. Bu çalışmada, SSB'lerinde histopatolojik bulgularda kısıtlama olmaksızın bazal glomerüler boyutun greft fonksiyonuna etkisi, vericilerin glomerüler boyutunun

özellikleri çalışılmıştır. Bu alandaki diğer iki çalışmada olguların SSB'lerinde histopatolojik bulgu olmamasına özen gösterilmiştir (17,18). Bu çalışmada canlı vericilerde ardışık tüm olguları çalışılmıştır. Olgular içinde histopatolojik bulgu taşımayanların oranı oldukça düşüktü (%7.5).

BGA ve MPA'lar, post transplant kreatinin değerleri ile korelasyon göstermemiştir. Halbuki Abdi ve ark. MPA ile posttransplant kreatinin değerleri arasında korelasyon olduğu belirtilmektedir (18). Bu çalışmada glomerüler boyut yaş ile de koreledir. Yaş ile glomerüler boyut arasında korelasyon için farklı görüşler vardır (6,13,17). Biz yaş ile de bir korelasyon saptamadık. Cinsiyet ile glomerüler boyut arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı, kadınlardaki glomerül boyutu, yaş biraz daha büyük saptandı. Cinsiyet ile glomerüler boyut arasında fark saptanmayan başka çalışmalarda vardır (4,13,17,18).

Bu farklılıklar birkaç faktöre bağlı olabilir. Abdi ve ark. kullandığı MPA ölçüm metodu ile bizim BGA ve MPA ölçüm yöntemlerimiz farklıdır. Abdi ve ark. çalışmalarında 5 farklı kesitte 4'er, vasküler veya tübüler kutup içeren glomerülleri çalışmışlardır. Bunun için iğne biyopsileri en az 20 glomerül kesiti içermelidir. Yoksa bazı glomerüllerin ölçümleri tekrarlanmış olmalıdır. Çalışmalarından biyopsilerdeki toplam glomerül sayısı tam olarak anlaşılmalıdır. Ancak iğne biyopsilerinde en az 20 glomerül saptanma olasılığı düşüktür. Tesbit ve takip aşamasında da glomerüler boyut etkilenmektedir (1,11,12,15,18,37). Çalışmamızın retrospektif olması ve yaklaşık 5 yıllık dönem içinde biyopsi takibindeki değişiklikler, morfometrik ölçümleri etkilemiş olabilir. Fiksasyonda kullanılan formalinin dokuda küçülme yaratmadığı, büzülmenin takip işlemine bağlı olduğu belirtilmektedir (38). Abdi ve ark. çalışmasından farklı olarak SSB'lerimiz kronik histolojik bulgular taşımaktadır. Olgularımızın sadece %8'inde hiçbir histopatolojik bulgu saptanmamıştır. Tüm olguların histolojik skor ortalaması 4,22,9 idi. Abdi ve ark. tüm olgularının %27.5'inde lezyon saptamamışlar ve sadece lezyon taşımayan olguları çalışmışlardı (18). Bu çalışma sadece lezyon içermeyen olguları içermesi nedeni ile glomerül boyutları kronik tübülointerstisyel bulgulardan etkilenmeyeceği için değerli kabul edilebilir; ancak, normal popülasyonda yaşa bağlı değişiklikler beklediğimiz için, normali yansıttığı söylenemez.

Post transplant dönemde immünolojik ve nonimmünolojik faktörler de kreatinin değerini etkileyebilirler. Bu faktörler akut rejeksiyon, iskemik ve hipertansif değişiklikler, enfeksiyonlar, siklosporin ve diğer ilaçların nefrotoksitesisi olarak sayılabilir. Bu

faktörler ilerleyici renal hasara da neden olarak glomerüler boyutu da etkileyebilir. Post transplant dönemde glomerüler boyut değişiklikleri ile kreatinin değerlerindeki değişiklikler de araştırılmalıdır. Bu çalışmada BGA değerlerindeki değişiklikler araştırılmadı. Ancak rejeksiyon olan olgularda rejeksiyonun kreatinin değerlerini etkileyebileceği düşünüldü. Rejeksiyon olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında rejeksiyon olan olgularda kreatininin değerlerinin ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı. Bu anti rejeksiyon tedaviye yanıt tam olsada birtakım kalıcı hasar olduğuna işaret edebilir. Ancak rejeksiyon olan olgularda verici yaşı, GS yüzdesi ve yumak BGA'lan ortalaması da daha yüksekti. Bu nedenle rejeksiyon olgularında vericiye bağlı faktörler de kreatinin yüksekliğine katkıda bulunabilir.

Nativ böbrek biyopsilerindeki morfometrik çalışmalarda fokal segmental glomerüloskleroz (FGS) ve GS'da glomerül boyutu arasında ilişki araştırılmıştır. FGS olgularında biyopside segmental skleroz olmasa bile glomerül boyutu büyük bulunmuştur (4-6). GS yüzdesi artıka glomerüllerin büyük olduğu da saptanmıştır (3). Bizim olgularımızda da GS yüzdesi ile BGA arasında ilişki saptanmamıştır.

SSB'ler GS, interstisyel fibrozis, tübüler atrofi ve vasküler değişiklikler gibi bir takım histopatolojik bulgular taşımaktadır (19-37). Yaşlı verici SSB'lerinde bu değişikliklerde artış dikkati çekmektedir (19-21,23-25,28,29,32,33,36). Bu çalışmada da yaş artışı ile GS yüzdesi ve TS'da artış saptadık. SSB bulgularının ve verici yaşının greft fonksiyonuna etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır (19-25,27-29,31,33,34,36,37). Bu çalışmaların bir kısmında, histopatolojik bulgulardan sadece birinin greft fonksiyonuna etkisi araştırılmaktadır (22,23,34). Halbuki, biyopsilerde birbiri ile ilişkili olabilecek farklı lezyonlar saptanmaktadır. Çalışmalarda ortaya çıkan bulgularda her zaman birbirini desteklememektedir (21-25,28,34). Çalışmalarda kama veya iğne biyopsiler kullanılmaktadır. İğne biyopsilerinde saptanan glomerüllerin sayısı, kama biyopsilere göre daha azdır ve kama biyopsilerde supkapsüler glomerüller izleneceği için farklı sonuçlara neden olabilir (35). Bu çalışmada ilk 6'aydan sonra TS ile post transplant kreatinin değerleri arasında bir korelasyon saptamadık. Çalışmamızda sınır yeterlilik kabul edilebilecek 6-10 glomerüle sahip olgular da değerlendirilmiştir. GS yüzdesi ile post transplant kreatinin değerleri korele idi. Verici yaşı ile kreatinin değerleri arasındaki korelasyon daha güçlüydü.

Bu çalışmada yumak ve kapsül BGA'larının post transplant kreatinin değerleri ile korelasyonu

saptanmadı. BGA değerleri TS ve GS ile de korele değildi. Verici yaşı ve glomerüloskleroz yüzdesi, kreatinin değerleri ile koreleydi. Çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile, canlı verici popülasyonunda glomerüler alan ve greft fonksiyonu ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Takip biyopsilerde glomerül boyutlarındaki değişimlerin greft fonksiyonu ile ilişkisinin araştırılması bu alanda değerli bilgiler verebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Newbold KM, Howie AJ, Girling AI, Kizaki T, Bryan RL, Carey MP. A simple method for assessment of glomerular size and its use in the study of kidneys in acromegaly and compensatory renal enlargement. *J Pathol* 1989;158:139-146.
2. Newbold KM, Howie AJ, Koram A, Adu D, Michael .I. Assessment of glomerular size in renal biopsies including minimal change nephropathy and single kidneys. *J Pathol* 1990;160:255-258.
3. Newbold KM, Howie AJ. Determinants of glomerular cross-sectional area. *J Pathol* 1990;162:329-332.
4. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC, Ichikiawa I. Glomerular hypertrophy in minimal change predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990;38:115-123
5. Fogo A, Ichikawa I. Evidence for a pathologic linkage between glomerular hipertrophy and sclerosis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:666-669.
6. Suzuki J, Yoshikawa N, Nakamura H. A qualitative analysis of the glomeruli in focal segmental glomerulosclerosis. *PediatrNeprol* 1994;8:416-419.
7. Moore L, Williams R, Staples A. Glomerular dimensions in children under 16 years of age. *J Pathol* 1993;71:145-50.
8. Muda AO, Feriozzi S, Cinotti GA, Faraggiana T. Glomerular hipertrophy and chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:237-241.
9. Kasiske BL, Umen AJ. The influence of age, sex, race and body habitus on kidney weight in humans. *Arch Pathol Lab Med* 1986;10:55-60.
10. Pagtalunan ME, Drachman JA, Meyer TW. Methods for estimating the volume of individual glomeruli. *Kidney Int* 2000;57:2644-2649.
11. Lane PH, Steffes MW, Mauer SM. Estimation of glomerular volume: A comparison of four methods. *Kidney Int* 1992;41:1085-1089
12. Bilous R, Mauer SM, Basgen JM, Steffes M W. Estimation of mean glomerular volume in patient with insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1987;32:930-932.
13. Ellis EN, Mauer SM, Sutherland DER, Steffes MW. Glomerular capillary morphology in normal humans. *Lab Invest* 1989;60:231-236.

14. Zollinger HU, Mihatsch MJ. Renal Pathology in Biopsy Light. Electron and Immunofluorescent microscopy and clinical aspect. Berlin: Springer Verlag. 1978; 8-9: 28-29.
15. Şen S, Celasun B, Günhan Ö, Aksu A, Oğuz Y. Böbrek iğne biyopsilerinde %4'lük formalin ve Bouin solüsyonu ile tesbitin glomerül morfolojisine olan Etkisi. Ankara Patoloji Bülteninde yayınlanacak
16. Şen S, Celasun B. Glomerüller alan hesaplanmasında iki yöntemin korelasyonu. Yayma hazırlanıyor.
17. Abdi R, Slakey D, Kittur D, Racusen LC. Heterogeneity of glomerular size in normal donor kidneys: impact of race. *Am J Kidney Dis* 1998;32:43-46.
18. Abdi R, Slakey D, Kittur D, Burdick J, Racusen L. Baseline glomerular size as a predictor of function in human renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:329-33
19. Andersen CB, Ladefoged SD, Larsen S. Acute kidney graft rejection. A morphological and immunohistological study on "zero hour" and follow-up biopsies with special emphasis on cellular infiltrates and adhesion molecules. *APMIS* 1994;102:23-37.
20. Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, et al. Lesions in donor kidneys: nature, incidence, and influence on graft function. *Transpl Int* 1998;11: 22-27.
21. Curschellas E, Landmann L, Durig M, et al. Morphologic findings in "zero-hour" biopsies of renal transplants. *Clin Nephrol* 1991;36:215-222.
22. Gaber LW, Gaber AO, Tolley EA, Hathaway DK. Prediction by postrevascularization biopsies of cadaveric kidney allografts of rejection, graft loss and preservation nephropathy. *Transplantation* 1992;53:1219-1225.
23. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO: Glomerulosclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 1995;60:334-339.
24. Isonemi H, Von Willebrand E, Krogerus L, Taskinen E, Ahonen J, Hayry P. The effect of donor age on kidney graft function and histopathological findings. *Transplant Proc* 1992;24:328-329.
25. Nyberg G, Hedman L, Blohme I, Svalander C. Morphologic findings in baseline kidney biopsies from living related donors. *Transplant Proc* 1992;24:355-356/
26. Pardo-Mindan F.I, Salinas-Madriral L, Idoate M, Garola R, Sola I, French M: Pathology of renal transplantation. *Semin Diag Pathol* 1992;9:185-199.
27. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schiick O, Ekberg H. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 2000;69:36-43.
28. Randhawa P, Minervini M, Lombardero M, Funk J, Shapiro R, Jordan M, Vivas C, Scantlebury V, Demetris A. Biopsy of donor kidneys: Correlation of histologic findings with graft dysfunction. XVII. World Congress of transplantation society. 1998, 177
29. Rao VK, Kasiske BL, Odlund MD, Ney AL, Andersen RC. Influence of kadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 1990;49:91-95.
30. Rosenberg HG, Martinez PS, Vaccarezza AS, Martinez LV. Morphological findings in 70 kidneys of living donors for renal transplant. *Pathol Res Pract* 1990;86:619-624.
31. Seron D, Carrera M, Grino JM, at al. Relationship between donor renal interstitial surface and post-transplant function. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:539-543.
32. Şen S, Başdemir G. Sıfır saat transplant böbrek iğne biyopsisinde saptanan morfolojik bulgular ve önemi. *Ege Tıp Dergisi* 2000;39:11-17.
33. Şen S, Özkahya M, Hoşçoşkun C, Başdemir G: Sıfır saat biyopsilerde saptanan morfolojik bulguların erken dönemde greft fonksiyonuna etkisi. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi* 2000;8:30-36.
34. Taub HC, Greenstein SM, Lerner SE, Schechner R, Tellis VA: Reassessment of the value of post-vascularization biopsy performed at renal transplantation: The effects of arteriosclerosis. *The Journal of Urology* 1994;151:575-577.
35. Wang HJ, Kjellstrand CM, Cockfield SM, Solez K. On the influence of sample size on the prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:165-172.
36. Kuypers DR, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation*. 1999;67:1222-30.
37. Oda A, Morozumi K, Uchida K. Histological factors of 1-h biopsy influencing the delayed renal function and outcome in cadaveric renal allografts. *Clin Transplant*. 1999;13 Suppl 1:6-12.
38. Miller PL, Meyer TW. Effects of tissue preparation on glomerular volume and capillary structure in the rat. *Lab Invest* 1990;63:862-866.
39. Fox CH, Johnson FB, Whiting J, Roller PP. Formaldehyde fixation. *J Histo and Cytochem* 1985;33:845-53.