

فراوانی نسبی ضایعات کلیوی تشخیصی از طریق بیوپسی در بیماران پیوند کلیه*

دکتر دیانا طاهری^۱، دکتر اردشیر طالبی^۲، ونوس سالم^۳

خلاصه

مقدمه: یکی از بهترین روش‌ها برای جایگزینی کارکرد کلیه در بیماران مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی (End stage renal disease یا ESRD) انجام پیوند کلیه است. بیماران پس از انجام پیوند کلیه تحت نظر هستند و در صورت افت کارکرد کلیه‌ی پیوندی، در هر زمان بیوپسی کلیه برای آنان انجام می‌شود؛ چرا که بیوپسی کلیه استاندارد طلایی جهت تشخیص عوارض است. بیوپسی‌های کلیه توسط سیستم Banff طبقه بندی می‌شوند. این مطالعه به بررسی فراوانی انواع ضایعات پاتولوژیک در بیماران بیوپسی شده‌ی پیوند کلیه پرداخت.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی مقطعی، نمونه‌های بیوپسی کلیه‌های پیوندی در بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان که از دو مرکز الزهرا (س) و نور طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۵ جمع‌آوری شده بود، همراه با گزارش پاتولوژی و فرم درخواست نفرولوژیست که حاوی اطلاعات بالینی بیمار بود بررسی شد و اطلاعات لازم از آن استخراج و در فرم پرسش‌نامه وارد شد. یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS آنالیز گردید.

یافته‌ها: تعداد کل نمونه‌ها ۱۶۱ عدد بود. ۶۸ درصد بیماران مرد و ۳۲ درصد آن‌ها زن بودند. ۸۵ درصد پیوندها از دهنده‌ی زنده‌ی غیر فامیل، ۹/۹ درصد پیوندها از جسد و ۵ درصد نیز از دهنده‌ی زنده‌ی فامیل بود. فراوانی Tubular atrophy and interstitial fibrosis (TA&IF) نوع II ۱۳/۷ درصد، TA&IF نوع III ۹/۹ درصد، Acute rejection نوع IA (ARIA) ۶/۸ درصد، نوع IB (ARIB) ۵/۶ درصد، انفارکشن ۵ درصد، Borderline ۵ درصد، ARIA ۴/۳ درصد، TA&IF نوع I ۴/۳ درصد، رد پیوند با واسطه‌ی آنتی‌بادی ۳/۷ درصد، ARIIB ۱/۹ درصد و پاتولوژی غیر وابسته به رد پیوند ۴۴/۷ درصد بود. بیشترین موارد Acute tubular necrosis (ATN) در بین دهنندگان پیوند از جسد بود که فراوانی ۳۶ درصد داشت. بیشترین میانگین سنی مربوط به پاتولوژی TA&IFI (۴۵/۵ سال) و کمترین آن مربوط به پاتولوژی ARIIB (۲۴ سال) بود. بیشترین میانگین قدمت زمانی مربوط به پاتولوژی TA&IF نوع III (۲۶۶۶/۲ روز) و کمترین آن مربوط به پاتولوژی ATN (۷۲/۸ روز) بود.

نتیجه‌گیری: مطالعات بسیاری در مراکز پیوند جهان بر روی بیوپسی‌های کلیه انجام شده است. اما تا کنون مطالعه‌ای در این زمینه در مراکز الزهرا (س) و نور اصفهان، که مراکز ارجاعی جهت پیوند بیماران کلیوی هستند، انجام نشده است. مطالعاتی که روی بیوپسی‌های کلیه‌های پیوندی انجام می‌شود، به طور غیرمستقیم تصویری از عواملی که در جامعه‌ی ما منجر به افت کارکرد کلیه می‌شود را به ما ارائه می‌دهد.

واژگان کلیدی: تقسیم بندی Banff، بیوپسی کلیه‌ی پیوندی، پاتولوژی.

مقدمه

روش دیگر پیوند کلیه است. پیوند کلیه در مقایسه با سایر روش‌ها مناسب‌ترین راه درمان این بیماران می‌باشد (۱). طبق آمار سال ۲۰۰۲، بروز ESRD در ایران ۵۳ مورد در میلیون بوده است؛ از این تعداد، ۵۳/۷ درصد تحت همودیالیز، ۴۵/۵ درصد تحت پیوند کلیه و کمتر از ۱ درصد تحت دیالیز صفاقی قرار گرفته بودند (۲). نخستین پیوند کلیه در ایران در سال ۱۹۶۷ در

بیماری‌های کلیوی طیفی از بیماری‌های حاد و مزمن هستند که در برخی موارد منجر به مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی (End stage renal disease یا ESRD) می‌شود. در ESRD کارکرد کلیه به صورت غیر قابل برگشت از بین می‌رود. در برخورد با این بیماران دو روش درمانی مختلف در پیش داریم. یکی از این روش‌ها دیالیز و

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای حرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

در سال ۱۹۹۱ گروهی از پاتولوژیست‌ها، نفرولوژیست‌ها و جراحان پیوند در مکانی به نام Banff در کانادا جلسه‌ای تشکیل دادند. این جلسه به منظور ابداع طرحی استاندارد و تعریف معیارهای مشخصی برای تشخیص رد کلیه آلوگرافت تشکیل شد. این طرح به تدریج کامل شد تا در سال ۱۹۹۳ برای استفاده‌ی عملی منتشر گردید. بعد از این تاریخ، هر چند سال یک بار جلساتی جهت بررسی مجدد و تکمیل این طرح بر پا می‌شود. جدیدترین تقسیم بندی Banff مربوط به سال ۲۰۰۷ می‌باشد (۱۰).

ضایعات پاتولوژیک کلیوی بر اساس Banff 2007 به این گروه‌های اصلی زیر تقسیم می‌شود: Normal, Borderline changes, T-cell mediated rejection, Interstitial fibrosis and tubular atrophy و Antibody-mediated changes و سایر موارد.

یکی از مشکلاتی که هنوز پس از انجام پیوند کلیه با آن مواجهیم از دست دادن پیوند است. بیوپسی کلیه به عنوان استاندارد طلایی برای تشخیص موارد افت عملکرد کلیه‌ی پیوندی شناخته شده است.

مطالعات گوناگونی روی بیوپسی‌های کلیه‌ی پیوندی در سطح جهان بر اساس تقسیم بندی Banff انجام شده و نتایج متنوعی بر اساس منطقه‌ی جغرافیایی، محیط، نژاد، نوع پیوند و رژیم‌های دارویی کاهنده‌ی سطح ایمنی به دست آمده است.

تا زمان انجام این پژوهش، مطالعه‌ی روی بیوپسی‌های کلیه‌ی پیوندی در مراکز ارجاعی اصفهان انجام نشده بود. انجام این گونه مطالعات به یافتن الگوی ضایعات بر حسب فراوانی منجر می‌شود که این الگو می‌تواند سیاست‌های تشخیصی و درمانی را در جهت درست هدایت کند و پایه‌ای برای مطالعات آینده در زمینه‌ی علل رد پیوند باشد.

شیراز انجام گرفت (۳). از آن زمان تا کنون پیشرفت‌های وسیعی در این زمینه حاصل شده و در سال ۲۰۰۲، ایران رتبه‌ی پنجم پیوند کلیه را با انجام ۱۶۳۰ مورد پیوند در سطح جهان داشته است (۳).

پیوند کلیه می‌تواند عملی موفقیت آمیز باشد؛ در صورتی که کلیه‌ی دهنده کیفیت خوبی داشته باشد و پیوند با تکنیک جراحی بالایی انجام شود. در چنین شرایطی دیورز مناسب برقرار می‌شود و بیمار به مرور افت کراتینین پیدا خواهد کرد. بعد از پیوند، میزان مطلوب دفع ادرار 100 cc/h می‌باشد و به طور معمول، سطح کراتینین روزانه ۲۰ درصد کاهش می‌یابد؛ در غیر این صورت، بررسی‌های دیگر پاراکلینیک باید انجام شود (۴). در صورت مشاهده‌ی هر یک از موارد عدم عملکرد کلیه‌ی پیوندی در مدت ۱۰ روز پس از پیوند، کاهش عملکرد کلیه بدون توجیه، عدم پاسخ دهی به رژیم‌های دارویی کاهنده‌ی سطح ایمنی و بروز سندرم‌های نفروتیک یا نفرتیک باید بیوپسی کلیه انجام شود (۵). بیوپسی کلیه در این موارد بسیار با ارزش است؛ به خصوص هنگامی که یکی از تشخیص‌های افتراقی کاهش عملکرد کلیه‌ی پیوندی، اثر سمی داروهای کاهنده‌ی سطح ایمنی روی کلیه باشد (۶). در مطالعه‌ی Pascual و همکاران، تشخیص پاتولوژی، تشخیص بالینی را در ۴۲ درصد موارد تغییر داد و در ۱۹ درصد موارد از تجویز رژیم‌های سنگین کاهنده‌ی ایمنی غیر ضروری جلوگیری کرد (۷).

چندین تقسیم بندی برای تفسیر بیوپسی‌های کلیه‌ی پیوندی تاکنون شکل گرفته اما تقسیم بندی Banff به صورت وسیع‌تری مورد استفاده قرار گرفته است (۸). مطالعات نشان داده است که تقسیم بندی Banff در تفسیر بیوپسی‌های کلیه بیشترین ارتباط را با نتایج بالینی بیماران دارد (۹).

روش‌ها

این مطالعه‌ی نوع توصیفی و مقطعی به بررسی تمامی بیوپسی‌های کلیه‌های پیوندی مربوط به سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۷ در مراکز الزهرا (س) و نور اصفهان پرداخت. این نمونه‌های بیوپسی همراه با گزارش پاتولوژی و فرم درخواست نفرولوژیست، که حاوی اطلاعات بالینی بیمار بود، در بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان الزهرا (س) موجود بود. با مراجعه به دفاتر ثبت بیوپسی‌های کلیه در بخش پاتولوژی بیمارستان الزهرا (س)، که به تفکیک سال می‌باشد، اسامی و شماره‌ی پاتولوژی افراد مورد نظر یادداشت شد و سپس با مراجعه به بایگانی بخش پاتولوژی، بر اساس اسامی و شماره‌های پاتولوژی بیوپسی‌های کلیه، گزارش پاتولوژیست و فرم درخواست نفرولوژیست بررسی گردید و اطلاعات مورد نظر شامل نوع ضایعه‌ی کلیوی، سن بیمار، نوع پیوند (جسد، دهنده‌ی زنده فامیل، دهنده‌ی زنده غیر فامیل) و زمان بعد از پیوند در فرم پرسش‌نامه وارد شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل کامل بودن برگه‌ی درخواست نفرولوژیست مانند سن، جنس و نوع پیوند و نیز کافی بودن حجم نمونه‌ی بیوپسی (نمونه باید شامل ۱۰-۷ گلومرول و حداقل یک رگ باشد) بود.

معیارهای خروج از مطالعه نیز کامل نبودن برگه‌ی درخواست نفرولوژیست، کافی نبودن حجم نمونه‌ی بیوپسی و یا نمونه‌هایی که نتوان آن را تشخیص قطعی داد و فقط تشخیص پیشنهاد شود را شامل می‌شد.

در این مطالعه تعاریف زیر مورد استفاده قرار گرفت:

Tubular atrophy and interstitial fibrosis (TA&IF): فیروز بینابینی و آتروفی توبولار که در رده‌ی پاتولوژی رد مزمن پیوند در تقسیم بندی Banff

می‌باشد و بر اساس شدت به سه Grade شامل I, II و III تقسیم می‌شود.

Acute rejection (AR): رد حاد پیوند با واسطه‌ی ایمنی سلولی، یکی از موارد پاتولوژی کلیه در طبقه‌بندی Banff می‌باشد و بر اساس شدت به صورت IA, IB, IIA, IIB و III تقسیم می‌گردد.

در انتها یافته‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز شد.

یافته‌ها

تعداد کل نمونه‌های بیوپسی کلیه‌های پیوندی بین سال‌های ۱۳۸۵-۱۳۸۷ موجود در مرکز پاتولوژی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان ۱۶۱ عدد بود. ۶۸ درصد بیماران مرد و ۳۲ درصد آن‌ها زن بودند.

۸۵ درصد پیوندها از دهنده‌ی زنده‌ی غیر فامیل، ۹/۹ درصد پیوندها از جسد و ۵ درصد نیز از دهنده‌ی زنده‌ی فامیل بود. در بین این موارد، ۱۸/۶ درصد رد حاد پیوند، ۳/۷ درصد رد پیوند با واسطه‌ی آنتی‌بادی، ۵ درصد رد پیوند Borderline و ۲۷/۹ درصد رد پیوند مزمن داشتند. ۴۴/۸ درصد موارد بیوپسی، پاتولوژی غیر وابسته به رد پیوند داشتند که بیشترین آن مربوط به پاتولوژی Acute tubular necrosis (ATN) با فراوانی ۲۲ درصد بود. بیشترین موارد ATN در میان دهندگان پیوند از جسد بود، که فراوانی ۳۶ درصد داشت.

موارد رد پیوند به ترتیب فراوانی TA&IF II ۱۳/۷ درصد، TA&IF III ۹/۹ درصد، ARIA ۶/۸ درصد، ARIB ۵/۶ درصد، انفارکشن ۵ درصد، Borderline ۵ درصد، ARIIA ۴/۳ درصد، TA&IF I ۴/۳ درصد، رد پیوند با واسطه‌ی آنتی‌بادی ۳/۷ درصد و ARIIB ۱/۹ درصد بود.

درصد، ۲۶ TA&IF III درصد، ۱۵ ARIIB درصد، ARIB ۱۲ درصد، ARIB ۱۱ درصد، TA&IF I ۳ درصد و ARIA ۳ درصد بود. در این بررسی سن پیوند شدگان بین ۶۷-۱۶ سال با میانگین سنی ۳۸/۱ سال بود. ۴۲ درصد بیماران تحت پیوند مرد و ۵۸ درصد زن بودند (۱۱).

در مطالعه‌ای دیگر در مرکز پیوند آکسفورد نیز ۷۴۳ مورد بیوپسی کلیه‌ی پیوندی که بین روزهای ۲-۳۵ بعد از پیوند بار دیگر توسط پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفته بودند بررسی شد. در این بررسی ۲۰ درصد موارد، پاتولوژی غیر وابسته به رد پیوند داشتند. فراوانی سایر پاتولوژی‌ها به ترتیب فراوانی Borderline ۳۴/۱ درصد، ARIA ۱۷/۷ درصد، ARIIB ۱۴/۳ درصد، ARIB ۹/۳ درصد و ARIIA ۶/۱ درصد بود (۱۲).

در مقایسه‌ی آمارها، بیشترین فراوانی مربوط به پاتولوژی کلیه‌ی پیوندی در ایران و بحرین مربوط به رد پیوند مزمن بوده است.

در مطالعه‌ی مرکز آکسفورد در زمینه‌ی رد پیوند حاد، بیشترین فراوانی مربوط به تغییرات Borderline بود. در مطالعه‌ی ما در ایران، ARIA بیشترین فراوانی را داشت. در حالی که در مطالعه در بحرین TA&IF بیشترین میزان فراوانی را به خود اختصاص داد.

بیوپسی، استاندارد طلایی در موارد اختلال عملکرد کلیه‌ی پیوندی می‌باشد. مطالعه‌ی توصیفی حاضر می‌تواند زمینه را برای مطالعات گسترده‌تر روی موارد رد پیوند در ایران فراهم آورد فراهم آورد.

بیشترین میانگین سنی مربوط به پاتولوژی TA&IF I (۴۵/۵ سال) و کمترین میانگین سنی مربوط به پاتولوژی ARIIB (۲۴ سال) بود.

بیشترین میانگین زمانی قدمت پیوند مربوط به پاتولوژی TA&IF III (۲۶۶۶/۲ روز) و کمترین میانگین زمانی قدمت پیوند مربوط به پاتولوژی ATN (۷۲/۸ روز) بود.

بحث

در این مطالعه ضایعات پاتولوژی بیماران پیوند کلیه بر اساس تقسیم بندی Banff، که یک سیستم منسجم جهت جمع بندی انواع پاتولوژی‌های کلیه پیوندی است، مورد بررسی قرار گرفت. از زمان معرفی معیارهای Banff جهت تفسیر بیوپسی‌های کلیه، این امکان به وجود آمده است که بیوپسی‌ها در کلیه‌ی مراکز پیوند در جهان با یک سیستم واحد تفسیر شود و به این شکل می‌توان مطالعات گوناگون را با هم مقایسه نمود.

در مطالعه‌ی حاضر، بیشترین تعداد بیمارانی که تحت بیوپسی قرار گرفتند، از مردان بودند و بیشترین نوع پیوند، طبق آمارهای پاتولوژی، مربوط به دهنده‌ی زنده‌ی غیرفامیل بود.

در مطالعه‌ای در مرکز پیوند کشور بحرین، بیوپسی‌های کلیه‌های پیوندی از ۱۰ سال قبل بررسی شد. بر اساس یافته‌ها، ۳۴/۶ درصد رد پیوند حاد، ۴۲/۲ درصد رد پیوند مزمن و ۲۳/۲ درصد نیز پاتولوژی غیر وابسته به رد پیوند مشاهده شد. فراوانی پاتولوژی‌ها نیز به ترتیب فراوانی TA&IF II ۳۰

References

1. Carpenter CB, Milford EL, Sayegh MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In:

Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's Prin-

- ciples of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill Professional; 2008. p. 1776.
- Ghods AJ. Renal transplantation in Iran. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 222-8.
 - Fassihi F. Kidney transplant in Iran. [cited 2004 August 16]. Available from: <http://http://cyberend.com/archives.htm>
 - Magee CC, Milford E. Clinical aspects of renal transplantation. In: Brenner BM. *Brenner & Rector's The kidney*. 7th ed. Philadelphia: WB. Saunders, Elsevier; 2004. p. 2810-6.
 - Croker PB, Tisher CC. Indications for and Interpretation of the renal biopsy. In: Schrier WR. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 462.
 - Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349(24): 2326-33.
 - Mauviyyedi S, Colvin RB. Pathology of kidney transplantation. In: Morris P. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 343.
 - Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria- an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3(6): 708-14.
 - Solez K, Hansen HE, Kornerup HJ, Madsen S, Sørensen AW, Pedersen EB, et al. Clinical validation and reproducibility of the Banff schema for renal allograft pathology. *Transplant Proc* 1995; 27(1): 1009-11.
 - Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8(4): 753-60.
 - Ratnakar KS, George S, Datta BN, Fayek AH, Rajagopalan S, Fareed E, et al. Renal transplant pathology: bahrain experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002; 13(1): 71-6.
 - Bates WD, Davies DR, Welsh K, Gray DW, Fuggle SV, Morris PJ. An evaluation of the Banff classification of early renal allograft biopsies and correlation with outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(10): 2364-9.

The Relative Frequency of via Biopsy Diagnosed Renal Diseases in Patients with Renal Transplantation*

Diana Taheri MD¹, Ardeshir Talebi MD², Venus Salem³

Abstract

Background: Renal transplantation is the treatment of choice for patients with end stage renal disease (ESRD). In cases of ant graft dysfunction at any time after transplantation, kidney biopsy is the golden standard for diagnosis. Kidney biopsies are categorized according to the Banff classification. This study aimed to evaluate the frequency of different allograft biopsies.

Methods: In this cross-sectional study, the renal allograft biopsies obtained in both Alzahra and Noor in Isfahan, centers during the years 2006 to 2008 were studied based on Banff classification. The information and data were obtained from the department of pathology. When the data were completely gathered, they were analyzed via SPSS software.

Finding: From 161 specimens, 68% were men and 32% were women. 85% of the grafts were from living unrelated donors, 9.9% from cadaver and 5% from living related donors. The relative frequencies of pathology diagnosis of biopsies were as 13.7% Tubular atrophy and interstitial fibrosis (TA &IF) grade II, 9.9% TA &IF III, 6.8% Acute rejection (AR) IA, 5.6% AR IB, 5% infarction, 5% borderline, 4.3% AR IIA, 4.3% TA&IF I, 3.7% antibody rejection and 1.9% AR IIB; also 44.7% had unrelated pathology to rejection. The greatest mean age for the patients under biopsy was for TA&IF I (45.5 years) and the smallest was for acute tubular necrosis (ATN) (24 years). The greatest mean time for biopsy was for TA&IF III (2666.2 days after biopsy) and the smallest was for ATN (72.8 days after biopsy).

Conclusion: A great number of studies on renal allograft pathologies have been done in different transplant centers around the world. No studies have been done on pathologies in Alzahra and Khorshid hospitals in Isfahan which are referral centers for transplantation. This study can give us a picture of the major causes of graft dysfunction in our country according to race, environment and...

Key words: Banff classification, Kidney transplantation biopsy, Pathology.

* This paper derived from a Medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Assistant Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Medical Student, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Diana Taheri MD, Email: d_taheri@med.mui.ac.ir