



RENAL GREFT BİYOPSİLERDE TÜBÜLER VAKUOLİZASYON VE ÖNEMİ*

TUBULAR VACUOLIZATION AND ITS IMPORTANCE IN RENAL ALLOGRAFT BIOPSIES

Sait ŞEN¹ Gülçin BAŞDEMİR¹ Hüseyin TÖZ² Cüneyt HOŞCOŞKUN³

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Anahtar Sözcükler: böbrek transplantasyonu, patoloji, siklosporin A, ilaç, nefrotoksisite.

Key Words: kidney transplantation, pathology, cyclosporine A, drug, nephrotoxicity.

ÖZET

Transplante böbrek iğne biopsisi en güvenilir tanı araçlarından biridir. Bazı histopatolojik bulgular spesifik ve tanı koydurucu olmakla birlikte, tübül epitel hücre vakuolizasyonu (TEHV) nonspesifiktir. TEHV bulgusu akla ilk siklosporin A nefrotoksitesini getirir. Ancak birçok terapötik ajan ve tübüler iskemi bu histopatolojik görünüme yol açabilir.

Bu çalışmada TEHV belirlenen 10 olgu sunulmuştur. TEHV olguların ikisinde intravenöz immunglobülin (IVIg), birinde amphotericin B, üçünde siklosporin A, birinde FK 506 kullanımını takiben gelişen greft disfonksiyonu sonrasında yapılan biopsilerde saptanmıştır. Kadavra vericili üç olgunun sıfır saat biopsilerinde TEHV saptanmıştır. TEHV bunların birinde iskemi ile ilişkili olarak yorumlanmış, ikisinde ise verici bilgileri yetersiz olduğundan etiyojoloji için yorum yapılamamıştır. Ölen iki olgu dışında etiyojolojik faktörler düzelildikten sonra greft disfonksiyonları düzelmiştir.

TEHV transplant böbrek biopsilerinde sık saptanan, nonspesifik bir bulgudur. Etiolojide ilk akla gelen faktör siklosporin A'dır. Ancak bu görünüme yol açabilecek diğer terapötik ilaçların da gözönünde tutulması gerekir.

SUMMARY

Renal allograft needle biopsy (RANB) is one of the most reliable diagnostic methods. Even though some of the histopathological findings are specific and diagnostic, tubular epithelial cell vacuolization (TECV) is nonspecific. TECV reminds us first the cyclosporine A nephrotoxicity. But a lot of therapeutic agents and tubular ischemia may cause the same histopathologic picture.

In this research, we have evaluated ten patients having TECV. We have observed TECV in RANB performed after renal allograft dysfunction following intravenous immunoglobulin (IVIg) administration in two patients, amphotericin B one patient, cyclosporine A three patients and FK506 in one. TECV was also observed in zero hour biopsies from three cadaveric donors. In one of these patients TECV was related with ischemia. In other two, we couldn't make any comment about etiology because of inadequate data of cadaveric donor. Except for the two patients, who have died, the graft dysfunction has resolved after management of etiological factors.

Yazışma adresi: Sait Şen, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

Makalenin geliş tarihi: 13. 12. 2000, kabul tarihi: 07. 02. 2001

TECV is a nonspecific finding which is frequently observed in RANB. The first etiological factor to consider is cyclosporine A. But we should also consider the other therapeutic agents, which may cause the same histopathologic picture.

GİRİŞ

Transplante böbrekte disfonksiyon olduğunda transplante böbrek biopsisi (TBB) en güvenilir tanı aracıdır. Ancak TBB'lerinde saptanan bazı histopatolojik bulgular birçok faktörle oluşabilir. Tübül epitel hücre vakuolizasyonu (TEHV) bu bulgulardan biridir. Bu bulgu öncelikle siklosporin toksisitesinin bir bulgusu olarak akla gelir. Oysa TEHV multifaktöriyel nedenlerle oluşabilir. Klinik olarak böbrek yetmezliği veya greft disfonksiyonu (GD) ile birlikte olabilir. TEHV siklosporin dışında immunsupresiflerden FK 506 ve diğer terapötik ajanlarla (immunglobulin, mannitol, dextran, radyo-kontrast ajanlar) oluşabilir (1-24). Ayırıcı tanıda bu ajanlar ile akut tübül nekroz (ATN) önem taşımaktadır.

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde Organ Nakli Merkezinde transplantasyon yapıp, izlenen ve TBB'nde TEHV saptanan 10 renal transplantasyon olgusu sunulmuş, etiyolojik faktörler ile prognostik anlamı tartışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1998 - Haziran 2000 arası dönemde incelenmiş ve TBB'nde TEHV saptanmış olan olgular tekrar değerlendirildi. TEHV yaygınlığına göre subjektif olarak belirgin, orta ve hafif olmak üzere skorlandı, vakuolizasyonun özellikleri kaydedildi. Varsa diğer histopatolojik bulgular da kaydedildi. Akut rejeksiyon gibi GD'na neden olacak patolojileri taşıyan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların biopsi öncesi ve sonrası klinik takipleri transplantasyon merkezi izlem kartlarından çıkarıldı.

Biopsi öncesi ve sonrasındaki tedavi protokolleri, Protokoldeki değişiklikler ve buna karşı klinik yanıtlar belirlendi.

BULGULAR

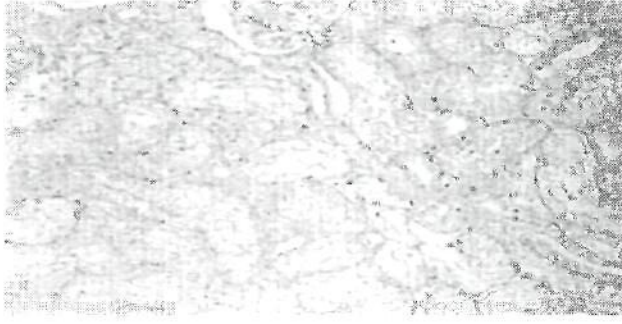
Olgular ve biopsilere ait özellikler Tablo 1'de verildi. Alıcıların üçü erkek, yedisi kadın olup yaş ortalaması 31,8 ±14,4 idi (en küçük 14, en büyük 48). Vericilerin beşi kadavra, diğerleri canlı olup, biri anne, ikisi baba, ikisi kardeş, yaş ortalaması 41,9±17,4 idi (en küçük 16, en büyük 72). Vericisi kadavra olan üç olgunun sıfır saat biopsilerinde (SSB) TEHV saptanmıştır. Diğer olgulara GD nedeniyle ilk altı ay içinde TBB yapılmıştır. Biri dışında tüm olguların arşivimizde sıfır saat biopsileri de bulunmuştur. Ayrıca arşivimizde TEHV saptanan biopsileri dışında bu olgulara ait 15 TBB daha saptanmıştır (10 olgudan toplam 25 biopsi, 9'u SSB).

SSB'lerde TEHV kortekste, iki olguda kaba düzensiz, birinde ise izometrik vakuolizasyon şeklindeydi. İzometrik formda olan olguda TEHV belirgin olarak değerlendirilmiştir (Resim 1). Nakledilen böbrek başka bir merkezden geldiğinden, ölüm öncesi tedavilere ait bilgi detaylı sağlanamamıştır. Kaba düzensiz belirgin vakuoller olan olgulardan birinde aynı zamanda glomerüllerin bir kısmında belirgin konjesyon ve trombüsler ile trombotik mikroanjyopati bulguları dikkati çekmiştir (Resim 2). Bu olgudaki değişiklikler iskemi ve endotel hasarı ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Olgunun soğuk iskemi süresinin uzun olduğu saptanmıştır. Son olguda da orta derecede TEHV saptanmıştır. Bu olgunun ölüm nedeni kafa travması olarak belirlenmiştir. İskemi ile ilişkili olarak değerlendirilen olgu dışındaki SSB'lerde etiyoloji için vericiye ait ayrıntılı klinik bilgi sağlanamamıştır.

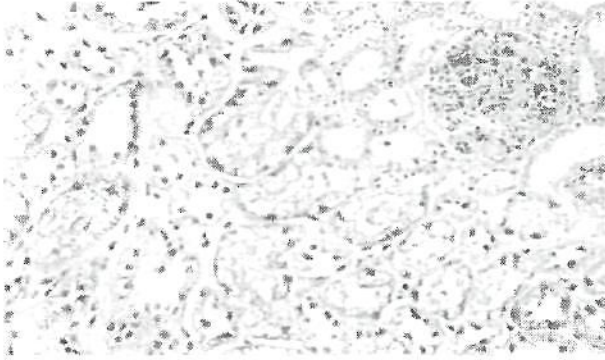
Tablo 1 Tübül epitel hücrelerinde vakuolizasyon saptanan olguların genel özellikleri

Alıcı		Verici		Biopsi		Etiyoloji	Graft fonksiyonu izlemi
Cins	Yaş	Kaynak	Yaş	Gün	Endikasyon		
K	27	Anne	47	186	GD, Cr 2.51	IVIG	IVIG'den sonra bazale indi
K	36	Kadavra	47	27	GD, Cr 4.68	IVIG	IVIG'den sonra bazale indi
K	39	Kadavra	16	0	0 saat	(İskemi)	Cr düşüşü yavaş
K	14	Kadavra	19	0	0 saat	-	Cr düşüşü yavaş, fonksiyon gecikmesi
K	43	Kadavra	24	0	0 saat	-	Cr düşüşü yavaş
E	20	Baba	43	11	GD, Cr 1.93	FK 506	FK 506 doz azaltıldı
E	24	Baba	72	3	GD, Cr 2.7	(Siklosporin A)	Obstrüksiyon düzeltildi
E	43	Abla	44	10	GD, Cr 2.4	Siklosporin A	SS doz azaltıldı, stent çekildi
K	48	Kardeş	52	64	GD, Cr 1.34	Siklosporin A	SS doz azaltıldı
K	25	Kadavra	55	60	GD, Cr 3.4	Amfoterisin B	15 gün sonra eks

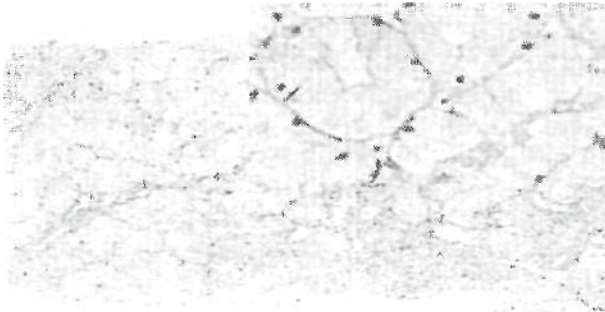
K, kadın; E, erkek; GD, greft disfonksiyonu; Cr, Kreatinin; IVIG, intravenöz immunglobulin; SS, siklosporin A.



Resim 1 Sıfır saat biopside belirgin izometrik TEHV (HE X 200)



Resim 2 Sıfır saat biopside kaba TEHV, glomerulda trombüsler ve konjesyon (küçük resim) (HE X 200)



Resim 3 İntravenöz immunglobulin kullanımına bağlı belirgin izometrik TEHV (HE X 100, küçük resim HE X 400)

GD nedeniyle TBB yapılan yedi olgudan ikisinde TEHV, intravenöz immunoglobulin (IVIG) kullanımına, birinde amfoterisin B kullanımına bağlanmıştır. Vakuolizasyon üç olguda immünsüpressif tedavi protokolünde yer alan siklosporin, bir olgudada FK 506 ile ilişkili olarak ortaya çıkmıştır.

IVIG olgularda hemofagositik sendrom nedeniyle kullanılmıştır. Canlıdan nakil yapılan olguda posttransplant altıncı ayda ve IVIG tedavisinden 17 gün sonra GD nedeniyle (kreatinin 2.51 mg/dl) TBB yapılmış ve orta derecede TEHV saptanmıştır. Biopside ayrıca fokal nekroz odağı ve çevresinde yoğun mikst yangısal reaksiyon da dikkati

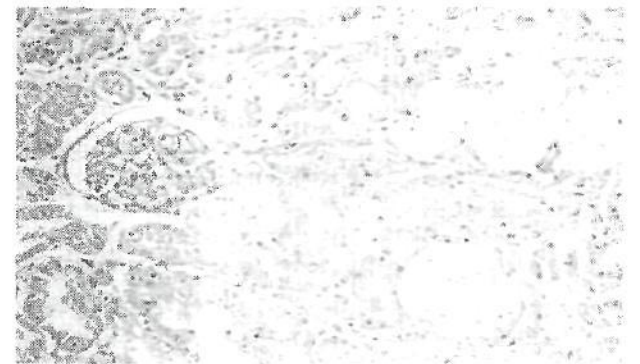
çekmiştir. IVIG tedavisinin bitiminden 15 gün sonra kreatinin değerleri tedavi öncesi değerlere düşmüştür. Posttransplant 2.5 yıl sonunda olgu halen izlemedir. Kadavradan ikinci kez nakil yapılan diğer olguda ise posttransplant 27. gün GD nedeniyle TBB yapılmış (kreatinin 4.68 mg/dl) ve belirgin TEHV saptanmıştır (Resim 3). IVIG tedavisi tamamlandıktan sonra kreatinin değerleri önceki düzeylerine inmiştir. IVIG kullanımı sırasında olgularda siklosporin kullanılmamıştır. Hemofagositik sendromun etyolojisi belirlenememiştir.

Akciğerlerinde aspergilloz enfeksiyonu nedeniyle Amfoterisin B kullanılan olguda post transplant 60. gün GD gelişmesi üzerine TBB yapılmıştır. Biopside orta derecede TEHV ve trombotik mikroangiopati ile uyumlu bulgular saptanmıştır (Resim 4). Olgu iki hafta sonra sepsis kliniği ile kaydedilmiştir.



Resim 4 Amfoterisin B kullanımında orta derecede TEHV (HE X 200)

Siklosporinle ilişkilendirilen olgularda hafif TEHV (Resim 5) mevcuttu. Olgulardan birinde üçüncü gün üriner obstrüksiyon da saptanmış ve cerrahi olarak düzeltilmiştir. Cerrahi işlem sırasında ayrıca TBB'de alınmış ve TEHV saptanmıştır. Bu olguda tedavi protokolünde değişiklik yapılmamıştır. Diğer iki olguda siklosporin dozu düşülmüş ve greft fonksiyonu düzelmiştir. Bu olgulardan biri daha sonra akciğer enfeksiyonu kliniği ile olmuştur.



Resim 5 Siklosporin kullanımında hafif TEHV (HE X 200)

FK 506 kullanılan olguda ise belirgin, kaba düzensiz TEHV saptanmıştır (Resim 6). İlaç doz düşümünden sonra greft fonksiyonları düzelmiştir. Bu olgudaki vakuolizasyon değerlerine göre daha büyük ve düzensiz olarak değerlendirilmiştir.



Resim 6. FK 506 kullanımında kaba düzensiz orta derecede TEHV (HE X 200) küçük resim HE X 400)

TARTIŞMA

TBB en güvenilir tanı yöntemidir. Biopside saptanan morfolojik bulgular rejeksiyon yanısıra diğer patolojileri de ortaya koyar ve greft prognozu ile ilgili yorumlar yapmayı olası kılar. Biopsilerde TEHV gibi bazı bulgular sık gözlenmekte ve nonspesifik kabul edilmektedir. TEHV birçok faktörle ilişkili olabilir. Bu bulgu öncelikle siklosporin nefrotoksitesinin bir bulgusu olarak akla gelmektedir (1-14). Oysa siklosporin dışında immunsüpressif protokolde yer alan diğer ilaçlardan azatiopurin ve FK 506 toksisitesinde de görülebilir. Ayrıca bunların dışındaki diğer terapötik ajanlar da (immunglobulin, mannitol, dextran, radyokontrast ajanlar) TEHV oluşturabilir (10,15-24). Ayırıcı tanıda bu terapötik ajanların da akılda tutulması gereklidir. Akut rejeksiyon olgularında da genellikle lokal TEHV gözlenmektedir (1,25).

SSB'lerde de TEHV tanımlanmıştır. TEHV ölüm öncesi tedavi amacıyla kullanılan mannitol, dekstran gibi ajanlar veya iskemi ile ilişkili olabilir (7,9). Kadavralara ait ayrıntılı tedavi bilgilerinin nakledilecek böbrekle birlikte gelmesi bu açıdan değer taşımaktadır. Histopatolojik bulgular bu şekilde daha kolay yorumlanabilir. İskemi süresinin bilinmesi de iskemi ile ilişkili olabilecek bulguları yorumlamada yardımcı olabilir. İskemide görülen TEHV'nun kaba düzensiz olduğu belirtilmektedir (3,12). Bizim iskemi ile ilişkili olarak değerlendirdiğimiz olguda da vakuoller kaba ve düzensizdi.

Mannitol kullanımı sonrasında da tübüler nefrotoksitesite gelişebilmektedir (22-24). Mannitol osmotik diüretik olarak birçok klinik durumda kullanılmaktadır. Intrakranial travmalar, cerrahi girişimler ve intravenöz kontrast ajan kullanımı bunlara örnek olarak sayılabilir. Kadavralarda da ölüm öncesi dönemde farklı etiolojilere yönelik olarak da

kullanılabilmektedir. Nefrotoksitesite histopatolojik ve sitolojik olarak tübüler vakuolizasyonla karakterizedir. Siklosporin kullanan transplant olgusunda da mannitol'e bağlı osmotik nefroz tanımlanmıştır (20). Bu değişikliğin etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yüksek doz mannitolün oluşturduğu renal vazokonstriktif etki azalmış intravasküler volüm ve tübüloglomerüler "feedback" mekanizmasının sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (22-24).

SSB de TEHV saptanan olgularda greft fonksiyonlarında gecikme veya kreatinin değerinde yavaş düşme saptanmıştır. Bu üç olgunun izleminde farklı klinik endikasyonlarla yeni biopsiler yapılmış, ancak TEHV saptanmamıştır.

IVIG primer immün yetmezlikler, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar ve glomerülofritler gibi birçok durumda ve immunsüpresyonu olan hastalarda kullanılmaktadır (15-21). Bu çalışmada da iki olguda hemofagositoz saptanması nedeniyle IVIG tedavisi uygulanmıştır. Bu olgularda tedavi sırasında siklosporin kullanımı ta kesilmişti. IVIG tedavisi sırasında ortaya çıkan GD etiolojisinde akut rejeksiyonu ekarte etmek amacıyla TBB yapılmıştı. Bu olgularda belirgin TEHV saptandı. IVIG tedavisi sırasında çoğu allerjik yapıda istenmeyen yan etkiler yanısıra böbrek fonksiyonunda bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Böbrek üzerindeki etkiler hafif kreatinin yükselmesinden ARY kadar değişebilmektedir. Histopatolojik olarak IVIG'lerin TEHV oluşturduğu belirtilmektedir (17,18,20,21). Bu değişiklikler sukrozün oluşturduğu osmotik değişiklikler sonucunda ortaya çıkmaktadır (osmotik nefroz) (17-21). IVIG içindeki sukroz stabilize edici ajan olarak etkilidir, proksimal tübülden geri emilen sukroz hücreye osmotik su girişi ve hücre şişmesine neden olur. Bir çok olguda ilaçla ilk karşılaşmada ARY görülür ve ilaç kesildikten sonraki günlerde spontan olarak böbrek fonksiyonlarının düzeldiği belirtilmektedir. Bizim olgularımızda da böbrek fonksiyonları tedavi bükten sonra düzelmişti.

Amphoterasin B nefrotoksik etkileri olan antibiyotik bir ilaçtır. Genelde renal kan akımını bozan vasküler patolojiler yapmasına rağmen tübüler toksik etkiler de tanımlanmıştır (7,9). Biz orta derecede TEHV saptadık ancak olgu 15 gün sonra sepsis kliniği ile kaybedilmiştir. TEHV vasküler değişikliklere bağlı oluşan sekonder iskemik değişiklikler ile ilişkili olabilir.

Transplantasyon olgularında immunsüpressif tedavi protolünde siklosporin, azatiopurin ve FK 506 kullanılmaktadır. Bunlardan hem siklosporin, hemde FK 506'ya istenmeyen renal yan etkileri oldukça iyi tanımlanmıştır (1-14). Siklosporin nefrotoksitesite histopatolojik olarak arterioller, glomerüller, tübüler ve interstisyel farklı bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. TEHV bu değişikliklerden biridir.

Siklosporinin oluşturduğu TEHV izometrik tubuler vakuolizasyon olarak tanımlanır ve proksimal tübülün düz kısmında (S3 segmentinde) saptanır. İdrar sitolojisinde de vakuolizasyon saptanabilir (5,6). TEHV proksimal tübülün kıvrımlı kısmında, distal tüplerde ve nonizometrik formda görüldüğünü de belirten yazarlar vardır (8,9,12,25). Siklosporinin oluşturduğu TEHV'nun, iskemik renal hasarda karşımıza çıkan kaba ve düzensiz olan TEHV'dan ayırımında önemli olduğu belirtilmektedir (2-4). Bu görünümün ozmotik nefroz ile idantik olduğu belirtilmektedir (1-4,6,8,9). Bu nedenle mannitol veya diğer nedenlere bağlı oluşan TEHV'dan ayırımı olanaksızdır. Bu değişiklikler az oranda stabil fonksiyon gösteren greftlerde de tanımlanmıştır (9). Histopatolojik incelemede TEHV tanımlamada kesit kalitesi ve takip aşamasının önemli olduğu da ve araştırmacıların özel dikkat göstermesi gerektiği de belirtilmektedir. Bir grup çalışmasında araştırmacıların büyük bölümünün TEHV'ünü görmediği belirtilmiştir (2). Bizim siklosporin ile ilişkili değerlendirilen olgularımızda TEHV diğer olgulara göre daha hafif

ve izometrikti. Bir olguda eş zamanlı obstrüksiyon da saptandı ve düzeltildi. Diğerlerinde doz düşümleri ile GD düzeldi.

FK 506'nında siklosporin ile idantik TEHV oluşturduğu belirtilmektedir (1,8,9,12). Ancak bizim olgumuzdaki vakuolizasyon siklosporinin oluşturduğu TEHV'dan farklı olarak daha kaba ve düzensiz vakuoller şeklindeydi. TEHV diğer olgularımızdaki TEHV'nundan da farklıydı. Vakuoller izometrik veya kaba düzensiz vakuollerden daha büyük ve düzensizdi.

GD olduğunda TBB'nın tanıdaki üstünlüğü bilinmektedir. GD'na yol açan neden histolojiye sadece TEHV olarak yansiyabilir. GD'nuna neden olabilecek başka kesin bir lezyon yoksa TEHV özellikle araştırılmalıdır. Ancak TEHV nonspesifik bir bulgudur. Ayırıcı tanıda bu görüme yol açabilecek siklosporin dışındaki olası diğer terapötik ajanlarda göz önünde tutulmalı ve klinikopatolojik ayırıcı tanı yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK 506: Clinical significance and comparison with cyclosporine. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 60-68.
2. Bergstrand A, Bohman SO, Farnsworth A, et al. Renal histopathology in kidney transplant recipients, immunosuppressed with cyclosporin A: Results of an international workshop. *Clin Nephrol* 1985;24:107-119.
3. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Morphology of cyclosporin nephropathy. *Prog Allergy* 1986; 38: 447-465.
4. Mihatsch MJ, Thiel G, Ryffel B. Histopathology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc*. 1988;20:759-771.
5. Nast CC. Fine needle aspiration cytology. In Racusen L, Solez K, Burdick JF (Eds) *Kidney Transplant Rejection, Diagnosis, and Treatment* (3rd Ed). New York: Dekker Marcel, 1998: 419-443.
6. Mihatsch MJ, Gudat F, Ryffel B, Thiel G. Cyclosporine nephropathy. In Tisher CC, Brenner BM (eds) *Renal Pathology, with clinical and functional correlations* (2nd ed). Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994: 1641-1681.
7. Olsen S, Solez K. Acute tubular necrosis and toxic renaş injury. In Tisher CC, Brenner BM (eds) *Renal Pathology, with clinical and functional correlations* (2nd ed). Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994: 769-809.
8. Colvin RB. The renal allograft biopsy. *Kidney Int*. 1996;50:1069-82.
9. Colvin RB. Renal transplant pathology. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (Eds) *Hepatitis Pathology of the Kidney* (5th Ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1409-1540.
10. Nadasy T, Racusen LC. Renal injury caused by therapeutic and diagnostic agents and abuse of analgesics and narcotics. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (Eds) *Hepatitis Pathology of the Kidney* (5th Ed). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 811-861.
11. Mihatsch MJ, Thiel G, Bastler V, et al. Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;17:101-116.
12. Meenan SM, Colvin RB. Differential diagnosis of renal allograft biopsies. In Hammar EJ, *Solid Organ Transplantation Pathology*. Philadelphia: Saunders WB, 1994: 159-185.
13. Myers BD. Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*. 1986;30:964-974.
14. Bertani T, Ferrazzi P, Schieppati A, et al. Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients. *Kidney Int* 1991; 40:243-250.
15. Schiffertli J, Lesk M, Favre H, et al. High-dose intravenous IgG treatment and renal function. *Lancet* 1991; 337:457-458.
16. Rault B, Piraino B, Johnston JR, Oral A. Pulmonary and renal toxicity of intravenous immunoglobulin. *Clin Nephrol* 1991; 35:33-38.
17. Cantu FG, Hochli-Sano EW, Burgess KM, et al. Acute renal failure associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Am J Kidney Dis*. 1993; 25:228-234.
18. Tan E, Hajnazarian M, Bay W, et al. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Nephrol* 1993; 50:137-139.

19. Stahl M, Schifferli JA. The renal risks of high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2182-2185.
20. Cayco AV, Perazella MA, Hayslett JP. Renal insufficiency after intravenous immune globulin therapy: a report of two cases and a analysis of the literature. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1788-1794.
21. Michail S, Nakopoulou L, Stavrianopoulos I, et al. Acute renal failure associated with immunoglobulin administration. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1497-1499.
22. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1028-1033.
23. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine* 1990;69:153-159.
24. Gadallah MF, Lynn M, Work J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanism. *Am J Med Sci* 1995;309:219-222.
25. Randhawa P. Vacuoles in renal transplants. *Nephrol e-mail discussion grup*. 8 Ekim 2000.

*Bu çalışma Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği II. Kongresinde (Transplantasyon 2000, 25-29 Ekim 2000, İstanbul) poster olarak sunulmuştur.