

# İntravenöz İmmünglobulin Tedavisi ile İlişkili Akut Böbrek Hasarı: Olgu Sunumu

## *Acute Kidney Injury Related to Intravenous Immunoglobulin Therapy: A Case Report*

### ÖZ

İntravenöz immünglobulin hipogamaglobinemi tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş ve sonrasında birçok otoimmün, inflamatuvar sistemik hastalıkta kullanım alanı bulmuştur. Akut böbrek hasarı, intravenöz immünglobulin tedavisinin nadir bir komplikasyonu olup sıklıkla formülasyondaki stabilizatör maddeye bağlı gelişir ve günler içinde böbrek fonksiyonları geri kazanılır. Bu yazıda bir haftadır bacaklarında güçsüzlük ve his kaybı şikayeti ile akut inflamatuvar demyelinizan polinöropati (Guillaine Barre Sendromu) tanısı konulan; beş günlük intravenöz immünglobulin tedavisi sonrası akut böbrek hasarı gelişen ve bir ay sonra böbrek fonksiyonları tam olarak düzelen 81 yaşında kadın bir olgu sunulmuştur. İntravenöz immünglobulin kullanımı sonrası akut böbrek hasarı açısından hastalar mutlaka yakından izlenmelidir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Akut böbrek hasarı, Guillaine Barre sendromu, İntravenöz immünglobulin

### ABSTRACT

Intravenous immunoglobulin (IVIG) has been developed for the treatment of hypogammaglobulinemia and is also used for many systemic inflammatory and autoimmune disorders. Acute kidney injury is a rare complication of the use of IVIG, and is mainly caused by stabilizing agents in the protein formulation. A complete recovery of renal function is seen within days. We present the case of an 81-year old woman, treated for acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré syndrome) that caused loss of sensation and muscle weakness in the leg. She was treated with IVIG for five days. Renal failure developed during treatment. The patient's acute kidney injury resolved a month later. The patients should be monitored closely after IVIG therapy for renal injury.

**KEY WORDS:** Acute kidney injury, Guillain-Barré syndrome, Intravenous immunoglobulin

### GİRİŞ

İntravenöz immünglobulin (IVIG) başlangıçta primer antikor eksikliğinde yerine koyma tedavisi için kullanılan ve sonrasında immünmodülatör etkilerinin anlaşılması ile birçok otoimmün, inflamatuvar multisistemik hastalıkta yaygın kullanım alanı bulmuş bir kan ürünüdür. İntravenöz immünglobulin kullanımı ile ilişkili sık gözlenen yan etkiler ateş, üşüme, bulantı, kan basıncı yüksekliği, göğüsde sıkışma hissi ve artralji olup sıklıkla ilk dozla birlikte ve infüzyon hızına bağlı gelişirken, daha ciddi yan etkiler sıklıkla % 5'den daha az ve geç dönemde izlenir (1). Akut böbrek hasarı (ABH) ile birlikte inme, derin

ven trombozu, pulmoner emboli, aseptik menenjit, anafaksi, miyokart enfarktüsü, nötropeni ve hemolitik anemi gibi ciddi yan etkiler gözlenebilir (2,3).

Akut böbrek hasarı, intravenöz immünglobulin tedavisinin nadir bir komplikasyonu (<%1) olup sıklıkla formülasyondaki stabilizatör maddeye bağlı gelişir ve günler içinde böbrek fonksiyonları geri kazanılır. (4). İntravenöz immünglobulin kullanımı ile ilişkili akut böbrek hasarı açısından risk faktörleri; > 65 yaş, diabetes mellitus, hipovolemi, birlikte nefrotoksik ajan kullanımı, hipertansiyon, kullanılan total immünglobulin miktarı ve kreatinin klirensinin <60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olmasıdır (4). IVIG kullanı-

**Fatih YILMAZ<sup>1</sup>**  
**Muammer BİLİCİ<sup>2</sup>**  
**Şebnem KARAÇAY ÖZKALAYCI<sup>3</sup>**  
**Ali BORAZAN<sup>4</sup>**

- 1 Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Nefroloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye
- 2 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
- 3 Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye
- 4 Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye



Geliş Tarihi : 02.11.2016

Kabul Tarihi : 18.02.2017

Yazışma Adresi:

**Fatih YILMAZ**

Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi,  
Nefroloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

Tel : +90 532 731 68 86

E-posta : esculap@hotmail.com

mına bağlı akut böbrek hasarı sıklıkla stabilizatör madde olarak sükröz içeren formülasyonların kullanımı ile gelişmektedir.

Biz Guillaîne Barre Sendromu nedeni ile tedavide sükröz içeren IVIG kullanımını sonrası ABH gelişen ve bir ay içerisinde böbrek fonksiyonlarının tam olarak düzeldiği hastamızı IVIG kullanımına bağlı ABH'nın nadir görülmesi ve nefroloji pratiğinde IVIG kullanılan durumlarda düzelmeyen renal fonksiyonlarda olası IVIG nefrotoksitesinin akılda tutulması için sunmayı amaçladık.

### OLGU

Seksenbir yaşında kadın hasta bacaklarda güçsüzlük ve his kaybı şikayeti ile hastanemize kabul edildi. Bir haftadır bacaklarda distalden başlayıp proksimale doğru ilerleyen güçsüzlük ve his kaybı nedeni ile hasta Nöroloji kliniğine yatırıldı. Öz geçmişinde serviks kanseri nedeni ile radyoterapi ve kemoterapi hikayesi ve hipertansiyona sekonder evre 3B kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Sürekli kullandığı ilaçlar amlodipin 5mg/gün ve oral demir preparatları idi. Fizik muayenesinde arteriyel kan basıncı: 135/75 mmHg, nabız: 76/dk, ritmik, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistem muayeneleri normal olarak değerlendirildi. Bilateral alt ekstremitte nabızları palpe ediliyordu. Nörolojik muayenesinde her iki alt ekstremitte kas gücü 2/5 ve derin tendon refleksleri azalmış olarak alındı.

Başvuru sırasında laboratuvar tetkiklerinde: Üre: 59,3 mg/dL, serum kreatinin: 1,4 mg/dL, eGFR: 35 ml/dk/1,73m<sup>2</sup>, hemoglobin: 9,6 gr/dl, albumin: 3,1 gr/dl idi. Hastaya ait tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar tetkikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Tam idrar tetkikinde idrar dansitesi: 1009, protein: negatif, 1 eritrosit ve 2 lökosit izlendi. Spot idrarda bakılan sodyum: 32 meq/L, potasyum: 24 meq/L, klor: 76 meq/L idi. İdrarın mikroskopik incelemesinde eritrosit ve lökosit silendirleri ve dismorfik eritrosit izlenmedi.

Üriner sistem ultrasonografisinde sağ böbrek boyutu 87,5 x 38 mm, parankim kalınlığı 12 mm, parankim ekojenitesi grade I artmış, sol böbrek boyutu 89 x 48 mm, parankim kalınlığı 12 mm, parankim ekojenitesi grade I artmış ve bilateral böbrek kontürleri lobule izlendi. Alt ekstremitte güçsüzlük ve his kaybı nedeni ile yapılan kraniyal difüzyon manyetik rezonans incelemesinde serebral ve serebellar hemisferik sulkuslarda atrofi mevcut olup, beyin sapı, serebral ve serebellar yapılarda patolojik difüzyon kısıtlılığı ve akut iskemik lezyon bulgusu izlenmemiş olarak raporlandı. Elektromiyografik incelemede alt ekstremitte demiyelinizan polinöropati ile uyumlu görünüm izlendi.

Hastaya akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillaîne Barre Sendromu) tanısı konularak beş gün süreyle 0,4 gram/kg/gün (20 gram-gün) IVIG, toplamda 100 gram olacak şekilde kullanıldı (sükröz içerikli 10 gram liyofilize flakon).

Beş günlük IVIG tedavisi sonrasında hastanın üre-kreatinin değerlerinde progresif yükselme izlendi. Tedavinin beşinci günü serum kreatinin: 2 mg/dL iken tedavi bitiminden sonraki 4. günde serum kreatinin pik düzeyine (5,7 mg/dL) yükseldi. Hastanın idrar çıkışlarının azalması, ödemi gelişmesi üzerine yapılan tetkikler sonucu ABH tanısı konuldu. Hastanın öyküsünde hipovolemi ve fizik muayenede dehidratasyon bulgularının olmaması, herhangi bir nefrotoksik ajana maruz kalmamış olması (kontrast madde, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, nefrotoksik etkili antibiyotik vs), idrar tetkikinde proteinüri, hematüri veya löko-sitüri izlenmemesi, idrar mikroskopisinde eritrosit ve lökosit silendirlerinin ve dismorfik eritrositlerin izlenmemesi ve glomerüler hastalık ve interstisiyel nefrit düşündürülecek bulgu olmaması ile diğer olası ABH nedenleri dışlanmış olup, IVIG kullanımını sonrası hızla gelişmiş olması nedeni ile ABH'nın IVIG kullanımına bağlı olduğu düşünüldü. Hastada birlikte hipervolemik hiponatremi, hiperpotasemi,

**Tablo I:** Hastanın intravenöz immünglobulin tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri.

Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		
		4. Gün	10. Gün	30. Gün
Üre (mg/dL)	59,3	120,1	112,8	55,5
Kreatinin (mg/dL)	1,4	5,7	2,4	1,4
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	140	124	138	141
K <sup>+</sup> (mmol/L)	3,8	5,6	3,7	3,7
Albumin (gr/dl)	3,1	2,2	2,7	3
Ürik asit (mg/dL)	6,2	5,2	5,3	6,2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	20,0	14,5	24,8	24,7
Hemoglobin (gr/dl)	9,6	7,6	6,2	7,6
Platelet	95.000	134.000	121.000	157.000
eGFR (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	35,26	<10	<10	38
İdrar volümü (ml/gün)	-	140	1570	2250
24 saatlik idrarla protein atılımı (mg/gün)	198,1		1189,6	

**mg/dL:** miligram/desilitre, **ml/dk/m<sup>2</sup>:** mililitre/dakika/metrekare, **gr/dl:** gram/desilitre, **mmol/L:** milimol/litre, **ml/gün:** mililitre/gün, **mg/gün:** miligram/gün.

metabolik asidoz gelişti. Tedavi öncesine göre postero-anterior akciğer grafisinde kardiyomegali, bilateral hiler dolgunluk, Kerley çizgileri izlendi. Elektrolit bozukluğu ve metabolik asidozu konservatif yöntemler, sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavi ile hemodiyaliz ihtiyacı olmadan tedavi edildi. Taburcu edilirken serum kreatinin 2,2 mg/dL olan hastanın takiplerinde birinci ayın sonunda böbrek fonksiyonları eski seviyesine (serum kreatinin: 1,4 mg/dL) geri döndü. Hasta merkezimizde Evre 3B-KBH olarak takip ve tedavisine devam etmektedir.

### TARTIŞMA

Bu yazıda; daha öncesinde bilinen kronik böbrek hastalığı olan ve akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati tanısı konularak günde 20 gram olmak üzere beş gün boyunca intravenöz immünglobulin kullanılan ve akut böbrek hasarı gelişen olgumuzu sunduk.

İntravenöz immünglobulin ilk kez 1981 yılında ABD'de hipogamaglobinemi tedavisi için kullanıma girmiş ve sonrasında hipogamaglobinemi dışında birçok otoimmün, inflamatuvar sistemik hastalıkta kullanım alanı bulmuştur. Nefroloji pratiğinde ise sistemik vaskülitler, sistemik lupus eritematozus, böbrek naklinde nakil öncesi desensitizasyon, nakil sonrası humoral rejeksiyon gibi birçok klinik durumda IVIG kullanılmaktadır. Ticari bir IVIG preparatı > %95 IgG, <% 2,5 IgM ve IgA içerir ve ortalama üç haftalık bir yarı ömrü vardır. Pürifiye immünglobulin glukoz, maltoz, glisin, sukroz, sorbitol, prolin, mannitol veya albumin ile stabilize edilir (Tablo II) (5). Kullanımdaki ticari IVIG preparatlarının yaklaşık % 40'ı stabilizatör madde olarak sukroz ihtiva etmektedir.

IVIG kullanımı ile ilişkilendirilen yan etkilerin sıklığı yaklaşık olarak % 1-15 oranında bildirilmiş (6), çoğu ilk

**Tablo II:** Ülkemizde kullanılan bazı intravenöz immünglobulin preparatlarının immünglobulin ve yardımcı stabilizatör madde içerikleri.

IVIG Preparatı	İmmünglobulin İçeriği	Yardımcı Stabilizatör Madde
FLEBOGAMMA	% 70,3 IgG1, % 24,7 IgG2, % 3,1 IgG3, % 1,9 IgG4 IgA<0,05 mg/ml	Sorbitol
KIOVIG	>% 56,9 IgG1, >%26,6 IgG2 >% 3,4 IgG3, > % 1,7 IgG4 IgA<0,034mg/ml	Glisin
OCTAGAM	% 60 IgG1, % 32 IgG2 % 7 IgG3, % 1 IgG4	Maltoz
PENTAGLOBIN	%63 IgG1, %26 IgG2 % 4 IgG3, % 7 IgG4 IgA:6 mg/ml	Glukoz
TEGELİNE	% 50-68 IgG1, % 27-43 IgG2 %2,6-4,2IgG3,% 1,7-3,3 IgG4 IgA: 0,085 mg/ml	Sükroz
PRIVIGEN	% 67,8 IgG1, % 28,7 IgG2 % 2,3 IgG3, % 1,2 IgG4 IgA: 0,025 mg/ml	Prolin
GAMUNEX C	≥ % 95 IgG IgA:0,046 mg/ml	Glisin
RONSENGLOB	≥ % 95 IgG	Maltoz
NANOGAM	% 54-70 IgG1, % 29-45 IgG2 % 1-4 IgG3, % 0-0,5 IgG4 IgA: 0,006 mg/ml	Glukoz
IG VENA	IgG1: 24,3 - 37,2 mg/ml IgG2: 12,4 - 22,1 mg/ml IgG3: 0,9 - 1,5 mg/ml IgG4: 0,1 - 0,5 mg/ml IgA:0,05 mg/ml	Maltoz
GENIVIG		Maltoz
VIGAM LIQUID	IgG1 % 64, IgG2 %29 IgG3 %6, IgG4 %1 0,014 mg/ml.	Sükroz, Glisin

kullanımda ve kompleman aktivasyonu sonucunda, sıklıkla hızlı infüzyon ile ilişkili ateş, baş ağrısı, döküntü, ürtiker, halsizlik, kusma, bulantı, kan basıncı değişiklikleri, sıcak basması ve göğüsde sıkışma hissidir. Çoğunlukla geçici olan bu şikayetler IVIG kullanımı sonrası erken dönemde izlenir ve infüzyon hızının azaltılması ve antihistaminik, parasetamol kullanımı ile geriler. Olgumuzda günlük kullanılan IVIG dozu iki saat içinde verilmiş ve hızlı infüzyona bağlı yan etkiler izlenmemiştir.

IVIG kullanımı ile ilgili ciddi yan etki sıklığı ise sıklıkla < % 5 azdır ve eşlik eden risk faktörleri olan hastalarda izlenir. Bunlar akut böbrek hasarı, inme, derin ven trombozu, pulmoner emboli, aseptik menenjit, anafilaksi, nötropeni ve miyokart enfarktüsü olarak sayılabilir (2,3). Bu ciddi yan etkiler sıklıkla infüzyon hızından bağımsız olarak geç dönemde (günler, haftalar) gözlenir.

Akut böbrek hasarı stabilizatör madde olarak sükröz içeren IVIG formülasyonlarının kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. Akut böbrek hasarı osmotik nefrozise bağlı olarak gelişir (7). Böbreğin patolojik incelemesinde proksimal tübül hücrelerinde osmotik şişme ve proksimal tübül hücrelerinde vakuolizasyon gözlenir. Böbrek fonksiyonlarında diyaliz ihtiyacı gösterecek kadar ciddi fakat sıklıkla geri dönüşümlü bozulma gözlenir (8). Bizim hastamızda böbrek fonksiyonları ciddi oranda bozulmuş, diyaliz ihtiyacı olmadan elektrolit bozukluğu ve metabolik asidozu konservatif olarak tedavi edilmiştir. Birinci ay sonunda böbrek fonksiyonları bazal seviyesine geri dönmüştür. Akut böbrek hasarının medikal tedavi ile diyaliz gereksinimi olmadan düzelmesi nedeni ile böbrek biyopsisi yapılmamıştır.

IVIG kullanımı sonrasında ABH, % 90 sıklıkla sükröz içerikli stabilizatör madde ihtiva eden IVIG preparatları ile olmaktadır. ABH IVIG tedavisi başladıktan en az bir hafta (1-8 hafta) içinde sıklıkla gelişir ve serum kreatinin değeri 5. gün civarı (3-8 gün) pik yapar (9). ABH sıklıkla oligürük seyirlidir ve renal fonksiyonların geri kazanılması ortalama 2. hafta içinde (ortalama 2-38 gün) gözlenir (8). Yaklaşık % 30 hastada hemodiyaliz ihtiyacı gözlenir. Bizim hastamızda oligürük seyirli ABH gözlenmiş ve IVIG tedavisi sonrasında 4. gün serum kreatinin pik düzeyine yükselmiş ve hemodiyaliz ihtiyacı olmadan birinci ay sonunda böbrek fonksiyonları bazal düzeylerine dönmüştür. Olgumuz kullanılan IVIG preparatının ihtiva ettiği sükröz içeriği, eşlik eden risk faktörleri, böbrek yetmezliğinin seyri ve düzelmesi daha önce yayınlanan olgu sunumları ile uyumludur.

IVIG kullanımından öncesi böbrek fonksiyonları ve risk faktörleri (nefrotoksik medikasyonlar, yaş, diabetes mellitus,

azalmış renal fonksiyonlar, volüm durumu ve infüzyon hızı) açısından değerlendirilmelidir. Riskli hasta grubunda sükröz içeren ticari IVIG preparatların kullanılmasından kaçınılmalıdır (10). Hastamızda ileri yaş, düşük kreatinin klirensi (<60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>), görece yüksek doz IVIG ve hipertansiyon varlığı IVIG kullanımı ile ilişkili ABH için risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; klinik nefrolojide IVIG kullanılacak durumlarda tedavi öncesi böbrek fonksiyonları ve risk faktörleri açısından mutlaka değerlendirilmeli ve risk faktörü olanlarda sükröz içeren IVIG kullanılmamalıdır. IVIG kullanımı sonrasında böbrek fonksiyonlarında kötüleşme durumunda IVIG'e bağlı osmotik vakuolizasyon ve nefrotoksisite düşünülmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Nydegger UE, Sturzenegger M: Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy. *Drug Saf* 1999;21:171-185
2. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y: Intravenous immunoglobulin: Adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:173-184
3. Vo AA, Cam V, Toyoda M, Puliya DP, Lukovsky M, Bunnapradist S, Peng A, Yang K, Jordan SC: Safety and adverse events profiles of intravenous gammaglobulin products used for immunomodulation: A single-center experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:844-852
4. Fakhouri F: Intravenous immunoglobulins and acute renal failure: Mechanism and prevention. *Rev Med Interne* 2007;28 Spec No.1:4-6
5. Kılıç SŞ: İmmun yetmezlikli hastalarda intravenöz immunglobulin tedavisi. *Güncel Pediatri* 2003;1:92-95
6. NIH Consensus Conference: Intravenous immunoglobulin prevention and treatment of diseases. *JAMA* 1990;264:3189-3193
7. Welles CC, Tamba S, Lafayette RA: Hemoglobinuria and acute kidney injury requiring hemodialysis following intravenous immunoglobulin infusion. *Am J Kidney Dis* 2010;55:148-151
8. Gupta N, Ahmed I, Nissel-Horowitz S, Patel D, Mehrotra B: Intravenous gammaglobulin-associated acute renal failure. *Am J Hematol* 2001;66:151-152
9. Winward DB, Brophy MT: Acute renal failure after administration of intravenous immunoglobulin: Review of the literature and case report. *Pharmacotherapy* 1995;15:765-772
10. Chapman SA, Gilkerson KL, Davin TD, Pritzker MR: Acute renal failure and intravenous immune globulin: Occurs with sucrose-stabilized, but not with D-sorbitol-stabilized, formulation. *Ann Pharmacother* 2004;38:2059-2067