

AKUT PYELONEFRİTE BAĞLI AKUT ALLOGRAFT DİSFONKSİYONU (İKİ OLGU NEDENİ İLE)

Dr. Ali AVCI (*), Dr. Yusuf OĞUZ (**), Dr. İ. Yaşar ÖZGÖK (***),
Dr. Selahattin BEDİR (***), Dr. Müjdat YENİCESU (**),
Dr. Abdülgaffar VURAL (**), Dr. Ömer GÜNHAN (****)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (3) : 251 - 254 (2004)

ÖZET

Renal transplantasyon sonrası erken dönemde, allo-graft disfonksiyonunun en sık nedenleri; akut ret, ilaç toksisite (siklosporin toksisitesi), akut tübüler nekrozis, transplante böbrekte kanlanma problemleri, üriner sistem/vasküler obstrüksiyon, cerrahi komplikasyonlar ve enfeksiyonlardır. Tüm bu proseslerin klinik bulguları, nonspesifiktir ve bazen allograft disfonksiyonu multifaktöriyeldir. Akut pyelonefrit gibi üriner enfeksiyonlar da, allograft disfonksiyonuna neden olabilir. Renal transplantasyon sonrası erken dönemde, akut allograft disfonksiyonu saptanan hastalarda, spesifik nedeni ortaya koymada sıklıkla renal biyopsi kullanılır. Bu yazıda, erken dönemde akut allograft disfonksiyonu gelişen ve böbrek biyopsisi ile akut pyelonefrit tanısı konan iki renal transplant olgusu bildirilmektedir. Her iki vakada da uygun antibiotik ile akut pyelonefrit tedavisi edildikten sonra allograft disfonksiyonu düzelmiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut Böbrek Yetmezliği, Renal Transplant, Akut Pyelonefrit.

SUMMARY

Acute Renal Allograft dysfunction Due to Acute Pyelonephritis

Purpose: The most common causes of allograft dysfunction in the early posttransplantation period include acute rejection, drug toxicity (cyclosporine toxicity), acute tubular necrosis, reperfusion injury, urinary tract/vascular obstruction, surgical complications and infections. The clinical manifestations of these processes are nonspecific and occasionally allograft dysfunction may be multifactorial. It has been reported that urinary tract infection (UTI) may

also lead to renal allograft dysfunction due to acute pyelonephritis in these patients. Renal biopsy therefore is frequently used to diagnose the specific cause of acute graft dysfunction.

We report two cases with acute allograft failure due to acute pyelonephritis, which were confirmed by graft biopsies. In both cases, after appropriate antimicrobial therapy, allograft functions recovered.

Key Words: Acute Renal Failure, Kidney Transplant, Acute Pyelonephritis.

GİRİŞ

Renal transplantasyon sonrası erken dönemde, akut rejeksiyon, siklosporin toksisitesi, akut tübüler nekroz ve cerrahi komplikasyonlara ilaveten, üriner sistem enfeksiyonlarında akut piyelonefrite yol açarak akut greft disfonksiyonuna neden olabileceği bildirilmiştir (1,2,3,4). Makalemizde, erken dönemde akut piyelonefrite bağlı akut allograft yetmezliği gelişen iki olgu ve tedavi edilerek fonksiyonların kazanımı konusundaki deneyimimiz sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

OLGU 1.: Üç yıl önce polikistik böbrek hastalığı sonucu son dönem böbrek yetmezliği gelişen ve devamlı hemodializ tedavisine başlanan 47 yaşındaki bayan hastaya, 20.05.2001 tarihinde uzaktan akrabası olan eşinden böbrek nakli ameliyatı uygulandı. Siklosporin, prednizolon ve mikofenolat mofetil ile üçlü immünosupresif tedaviye başlandı. Fonksiyone renal transplantlı olarak taburcu edilen ve ayaktan takibi yapılan hasta, transplantasyon sonrası 85'inci günde bulantı, kusma, halsizlik ve idrar miktarında azalma (100cc/gün) şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Serum üre ve kreatininde yükselme saptanan hasta, akut allograft disfonksiyonu ön tanısı ile hastaneye yatırıldı. Hastanın yatış günü; AKB: 100/70 mmHg., Nabız: 102 vuru/dk, Ateş: 38 °C idi. Fizik muayenesinde, transplante böbrek hassas ve ağrılı, diğer sistem bulguları normal saptandı. Laboratuvar bulguları; BK: 8600/mm³, Hb: 8.0 g/dl, Plt: 140.000/mm³, idrar tahlilinde her sahada bol

(*) Mevki Asker Hastanesi, Üroloji Servisi

(**) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji BD.,

(***) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji ABD.,

(****) Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Patoloji ABD.,

Reprint Request : Dr. Ali AVCI, Mevki Asker Hastanesi, Üroloji Servisi 06018 Dışkapı-ANKARA

Kabul Tarihi : 7.7.2004

E-mail: doktoravci@yahoo.com

lökosit, protein (+) olarak bulundu. Rutin biokimyasında; üre: 162 mg/dl, kreatinin: 5.5 mg/dl, Na: 138 mEq/L, K: 4.6 mEq/L, CRP: 106 mg/dl olduğu görüldü. Hastanın radyolojik tetkiklerinde; böbrek ultrasonografisi ve dopplerli renovasküler ultrasonografide herhangi bir patoloji gözlenmedi.

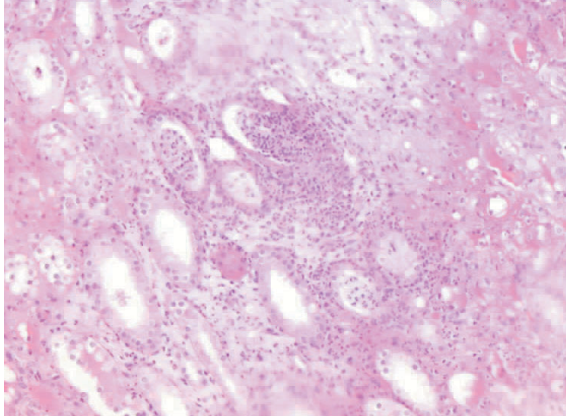
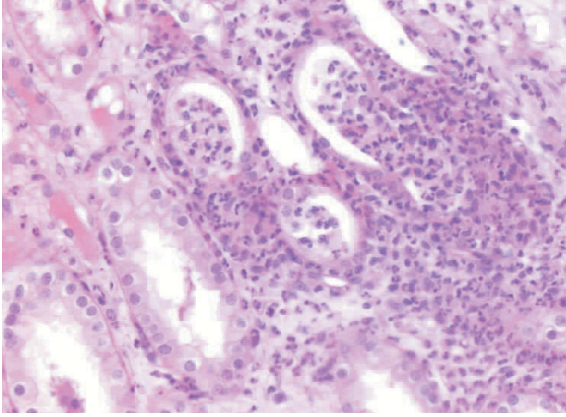
Akut allograft disfonksiyonu tanısı ile hastaneye yatırılan hastaya, kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, siklosporin kan düzeyi ve viral patojenler için gerekli mikrobiyolojik kan örnekleri alındıktan sonra, siprofloksasin 200 mg flakon, intravenöz (IV) 2x1 tedavisine başlandı. Siklosporin toksisitesi göz önüne alınarak, dozu 250 mg/gün'den 200 mg/gün'e düşüldü. Genel durumun bozulması ve üre-kreatinin serum düzeylerinin artışının devam etmesi üzerine, hasta hemodialize alındı. Mevcut tabloda tüm radyolojik ve mikrobiyolojik tetkiklerin normal sınırlarda gelmesi üzerine, hastaya hastaneye yatışının 4. gününde allograft iğne biyopsisi uygulandı ve bir gün sonra greft iğne biyopsisi akut süpüratif interstisiyel nefrit olarak rapor edildi (Şekil 1-a). Hastanın idrar kültüründe de, 100.000 koloninin üzerinde E. Koli üredi ve kinolon duyarlı olarak rapor edilmesi üzerine planlanan antibiyoterapiye devam edildi. Hastaya yatışının 5. gününde ikinci kez hemodializ uygulandı. Bu günden itibaren diüzezi artan, üre-kreatinin düzeyleri gerilemeye başlayan hastanın hemodializ tedavisine son verildi. Başlanan antibiyoterapinin 20. gününde serum üre; 67 mg/dl, kreatinin: 1.6 mg/dl, idrar tahlilinde; her sahada 1-2 BK, CRP< 6 mg/dl ve diürez 3100 cc/gün bulundu. Hasta bu tarihte, mevcut üçlü immünosupresif ve oral kinolon (ciprofloksasin 500 mg /gün peroral) tedavisine devam etmek ve kontrollerini yaptırmak üzere taburcu edildi. Kontroller sırasında yapılan Dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafide, renal parankimal skar saptanmadı, post-voiding sistografide veziko-üreteral reflü (VUR) saptanmadı. Hastanın 3. aydaki kontrolünde serum üre-kreatinin düzeyleri normal sınırlarda, idrar tahlili normal ve idrar kültürünün steril sonuçları gelmesi üzerine 3 aydır devam edilen kinolon tedavisine son verildi.

OLGU 2. : Son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile devamlı hemodializ tedavisine başlanan 25 yaşındaki erkek hastaya, 20.05.2002 tarihinde annesinden böbrek nakli ameliyatı uygulandı. Siklosporin, prednizolon ve mycophenolate mofetil ile üçlü immünosupresif tedaviye başlandı. Transplantasyon sonrası 5. günde; üre 35 mg/dl, kreatinin: 1.4 mg/dl, aldığı mai: 3500 cc, çıkardığı mai: 3200 cc, serumda beyaz küre: 12,000, trombosit: 186,000, tüm klinik vital bulguları normal olarak saptandı. Transplantasyon sonrası 9. günde bulantı, kusma, halsizlik ve idrar miktarında azalma (180 cc/gün) saptanan hasta, akut allograft

disfonksiyonu tanısı ile klinik araştırmaya başlandı. Hasta, halsiz AKB: 140/90 mmHg., Nabız: 110 vuru/dk., Ateş: 38.4 °C' idi. Fizik muayinesinde transplante böbrek hassas ve ağrılı, diğer sistem bulguları normal saptandı. Laboratuvar bulguları; BK: 28,000/mm³, Hb: 8.9 g/dl, Plt: 95,000/mm³, idrar tahlilinde her sahada bol lökosit, protein (+) , 20-25 eritrosit olarak saptandı. Rutin biokimyasında; üre: 109 mg/dl, kreatinin: 3.5 mg/dl, Na: 130 mEq/L, K: 4.5 mEq/L, CRP: 84 mg/dl olarak saptandı. Hastanın radyolojik tetkiklerinde renal USG'de transplante böbrekte toplayıcı sistemde grade 2 ektazi saptanırken, dopplerli renovasküler ultrasonografide herhangi bir patoloji gözlenmedi.

Akut allograft disfonksiyonu tanısı ile klinik araştırmaya başlanan hastadan, kan kültürü, idrar kültürü, boğaz kültürü, siklosporin kan düzeyi ve viral belirteçler için mikrobiyolojik kan örnekleri alındıktan sonra ampirik olarak siprofloksasin 200 mg. IV 1x1 tedavisine başlandı. Genel durumun bozulması ve üre-kreatinin serum düzeylerinin artışının devam etmesi üzerine hasta hemodialize alındı. Ayrıca hasta, renal ultrasonografide rapor edilen grade 2 ektazi etiolojisi için de araştırıldı. Mevcut tabloda, transplante böbreğe perkütan nefrostomi kateteri yerleştirildi. Transplantasyon sonrası 11. günde allograft iğne biyopsisi uygulandı ve bir gün sonra greft iğne biyopsisi akut süpüratif interstisiyel nefrit olarak rapor edildi (Şekil 1-b). Hastanın idrar kültüründe ve kan kültüründe 100.000 koloninin üzerinde E. Coli üredi ve sefepim ve kinolon duyarlı olarak rapor edilmesi üzerine, planlanan antibiyoterapiye maxipim 1 gr. flk. IV günde 1 kez olmak üzere eklendi. Hastaya toplamda 8 seans hemodializ uygulandı. Bu günden itibaren diüzezi artan, üre-kreatinin düzeyleri gerilemeye başlayan hastanın transplantasyon sonrası 19. günde hemodializ tedavisine son verildi. Başlanan antibiyoterapinin 20. gününde serum üre; 56 mg/dl, kreatinin: 1.2 mg/dl, idrar tahlilinde: her sahada 3-4 eritrosit, 1-2 BK, CRP< 6 mg/dl ve diürez 3000 cc/gün (2600 cc nefrostomi kateterinden, 400 cc üretral) olarak saptandı. Hastanın nefrostomi kateteri çıkartılarak, transplante böbreğe üreteral D-J stent implantasyonu yapıldı. Hasta bu tarihte, mevcut üçlü immünosupresif ve oral antibiyoterapisi (ciprofloksasin 500 mg /gün peroral, sefepim IV tedavisi sonlandırıldı) tedavisine devam etmek ve kontrollerini yaptırmak üzere taburcu edildi. Kontroller sırasında yapılan DMSA sintigrafide, renal parankimal skar saptanmadı, post-voiding sistografide VUR saptanmadı. Hastanın 4. aydaki kontrolünde serum üre-kreatinin düzeyleri normal sınırlarda, idrar tahlili normal ve idrar kültürünün steril sonuçları gelmesi üzerine 4 aydır devam edilen oral kinolon tedavisine son verildi ve D-J kateteri çıkartıldı.

Kateter çekildikten bir hafta sonra yapılan transplant kontrol böbrek ultrasonografisinde ektazi saptanmadı. Hastanın bu tarihteki kontrol biokimyasal tetkikleri; üre; 48 mg/dl, kreatinin: 1.4 mg/dl, idrar tahlilinde: her sahada 1-2 eritrosit, 1-2 lökosit, CRP < 6 mg/dl ve diürez 3100 cc/gün saptandı.



Şekil 1a ve 1b: Her iki böbrek iğne biyopsisinde interstisyumda ödem ve polimorf lökositlerden zengin, tübül lümenini de dolduran yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir (HEX200).

Allograft İğne Biyopsilerinde: Kesitlerde böbrek dokusunda glomerüller normal görünümde bulunmuştur. İnterstisyumda, belirgin ödem izlenmektedir. Ayrıca odaklar halinde, çok yoğun interstisyel polimorf lökosit infiltrasyonu görülmektedir. Bunların yer yer tübül epiteline infiltre oldukları, tüp lümenlerini doldurarak genişlettikleri dikkati çekmektedir. Bazı tüplerin duvarları tahrip olmuş görünümündedir. Akut ret ve siklosporin toksisitesini düşündürecek bulgu gözlenmemiştir. Örneklerde vaskülit ya da tübüler nekroz bulgusu yoktur.

TARTIŞMA

Gelişen teknolojik olanaklara ve yeni tedavi modalitelerine rağmen, halen transplantasyon sonrası dönemde morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerinden birisi de infeksiyonlardır (1). Transplantasyon sonrası dönemde gelişen infeksiyon nedenleri, sıklık

sirasına göre; viral, bakteriyel, fungal ve paraziter etkenlerdir. Renal transplant hastalarında, birinci sıradaki infeksiyöz komplikasyon üriner enfeksiyonlardır (1).

Yapılan çalışmalarda, renal transplantasyon uygulanan hastaların %20-80'inde üriner sistem infeksiyonu rapor edilmiştir (1). Transplantasyon sonrası dönemde, üriner sistem infeksiyonları, en sık ilk bir aylık dönemde saptanırken, zamanla infeksiyon riski azalmakta, daha ileri dönemlerde araya akut ret ya da üriner iyatrojenik müdahale (kateterizasyon gibi) yapılmadıkça risk normal popülasyon düzeylerine gerilemektedir (1,3).

Böbrek nakli yapılan hastalarda, üriner sistem infeksiyonlarının sıklığını arttıran bir çok predispozan faktör saptanmıştır. Bu faktörler; immün sistemin baskılanması, mesane kateterizasyonu, greftin önceden infekte olması, alıcı üriner sisteminde daha önce saptanamayan infeksiyon ajanı varlığı, veziko-üretoral anastomoz darlığı, vezikoüretoral reflü oluşması şeklinde sıralanabilir. Mesane kateterizasyon süresinin azaltılması ile üriner sistem infeksiyonlarının sıklığının azalması arasında doğrudan korelasyon saptanmıştır (1,3,4). Üriner sistem infeksiyonlarının transplant sonrası ilk ayda sıklığının fazla olması, transplant sonrası ilk bir haftada rutin olarak uygulanan mesane kateterizasyonuna bağlanmıştır (3,4). Bu bulgular, transplant sonrası uygulanan mesane kateterizasyonunun mümkün olduğunca kısa tutulması ve operasyon sonrası dönemde mümkün olduğunca kateterizasyondan kaçınılması gerektiğini göstermektedir (1,3,4).

Üriner sistem infeksiyonunun renal transplantlı olgularda %40-60 oranında sepsis ve %4-17 oranında akut piyelonefritle sonuçlanarak akut allograft disfonksiyonuna yol açabileceği saptanmıştır (1). Yapılan çalışmalarda, donör böbreklerin renal perfüzyon oranında %5.5-18 oranında kontamine olduğu ve sonuçta akut piyelonefrit veya sepsise yol açarak greft ve hasta yaşamını olumsuz yönde etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Bu araştırmalar sonucunda, perfüzyon kültürlerinde sıklıkla üreyen E.coli ve pseudomonas aeroginoza gibi gram negatif bakterilerin yanı sıra, gram pozitif organizmalarında üreyebileceği saptanmıştır (1,3,4).

Üriner enfeksiyonlara neden olan patojenler sıklık sırasına göre E.coli, Enterokok, Pseudomonas Aeroginosa olarak saptanırken, bu sıralamanın toplumun genelinde saptanan üriner sistem patojenlerinin sıklık sırasına benzer olduğu bildirilmiştir (1). GATA Nefroloji Kliniğinde yapılan bir retrospektif bir çalışmada, üriner sistem infeksiyonlarının transplant sonrası her dönemde en sık tespit edilen infeksiyonlar olduğu ve E.coli'nin başlıca infeksiyon ajanı olduğu rapor edilmiştir (5).

Akut piyelonefrit genellikle, tek taraflı böbrek tutulumu yaptığından, fonksiyone iki böbreği bulunan olgularda akut renal yetmezliğine neden olmazken, renal transplantlı hastalar gibi soliter böbreği olan hastalarda, akut renal yetmezlik kliniğine neden olabilir (3,6). Ayrıca, akut piyelonefritin renal transplant hastalarında olabilecek akut rejeksiyonu da tetikleyebileceği ileri sürülmüştür. Bu tablo, viral ve Streptokokus Faecalis ile oluşan akut piyelonefritlerde saptanabilirken, diğer bakteriyel ajanlarla oluşan üriner sistem enfeksiyonları ile akut rejeksiyon arasında direk bir korelasyon saptanamamıştır. Yang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, akut piyelonefrit saptanan ve tedaviye cevap vermeyen 21 hastanın 9'unda çekilen tomografide fokal abse odakları saptanırken, biyopsi yapılan 12 hastanın 8'inde eklenmiş akut rejeksiyon bulguları saptanmıştır (7). Renal transplantlı hastalarda klinik ve laboratuvar bulgular, akut piyelonefrit lehine olsa bile, tabloda bulunabilecek akut rejeksiyon ihtimalinin bulunması allograft iğne biyopsisinin gerekliliğini göstermektedir.

Renal transplantasyon sonrası birçok etken akut greft disfonksiyonuna neden olabilmektedir, ancak bu nedenlerin bir çoğunun spesifik bir klinik ve laboratuvar bulgusu yoktur. Oysa, akut allograft disfonksiyonu tablosunun nedeninin saptanması ve erken tedaviye başlanması, hasta ve greftin yaşam süresi açısından son derece önemlidir. Bu klinik zorunlulukta, akut allograft disfonksiyonunda renal biyopsinin önemini arttırmaktadır (3,4). Serum ve idrar CRP seviyelerinin seri olarak ölçümlerinin, etyolojik faktörlerin ayırt edici tanısındaki değeri araştırılmıştır (8). Yeni yapılan çalışmalarda, önceki çalışmaların aksine CRP'nin akut rejeksiyon, akut piyelonefrit ve akut tubüler nekrozda aynı oranlarda artış gösterdiğinden ayırt edici tanıda belirgin bir yarar sağlamayacağı sonucuna varılmıştır. Ancak, bizim sunduğumuz olgularda olduğu gibi var olan patolojinin uygulanan tedaviye verdiği cevabın izlenmesinde, seri serum CRP ölçümlerinin yararlı olduğuda bildirilmiştir (8).

Renal transplant hastalarında gelişen akut piyelonefrite bağlı allograft disfonksiyonu tedavisi, uygun antibiotikle 3-4 ay devam etmelidir (1,3). Her iki olguda da, 20 günlük IV kinolon tedavisine oral yoldan devam edilerek, tedavi süresi üç aya tamamlanmıştır. Bu tedavi süresince hastalarımızda üriner enfeksiyon tekrarlamamıştır, bu sonuçta, uzun süreli antibioterapinin tedavi değerini ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Akut allograft disfonksiyonuna neden olan faktörlerin her biri, hasta ve greft yaşam süresini ciddi olarak olumsuz etkileyebileceğinden, erken tanı koyarak bu faktörlere yönelik tedavilere hemen başlanması gerekmektedir. Bu tür hastaları, peşinen allograft rejeksiyonu olarak kabul ederek steroid ya da diğer immünosupresif tedavilere başlanması, hastayı gereksiz aşırı immünosupresif tedavi riskleri ve fazla maliyeti ile karşı karşıya bırakırken, tablonun siklosporin toksisitesine bağlanması ve siklosporin dozunun azaltılması veya kesilmesi de hastayı yetersiz immünosüpresif tedavi riskleri ile karşıya getirecektir. Biz sunduğumuz hastalarımıza, erken dönemde allograft iğne biyopsisi uygulayarak, hastalarımızı yukarıda sözü edilen risklerden korurken, erken dönemde doğru tanı ve tedavi ile de greftin normal fonksiyonlarına kısa sürede dönmesini sağlamış olduk.

KAYNAKLAR

1. Snyderman, D.R. : *Infection in solid organ transplantation. Transplant Infections Disease 1999; 1: 21.*
2. First, M.R. *Long-term complication after renal transplantation. AJKD 1993; 22: 477-486.*
3. Revelo, M.P., Paueksakon, P., Goral, S. *A 14 year-old boy with kidney allograft failure in the first month after transplantation. AJKD 2000; 36: 871-874.*
4. Gillum, D.M., Kelleher, S.P. *Acute pyelonephritis as a cause of late transplant dysfunction. Am J Med 2000; 78: 156-158.*
5. Oğuz, Y., Bulucu, F., Çağlar, K. *Böbrek nakli sonrası infeksiyon gelişimi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4: 39-46.*
6. Weinstein, T., Zevin, D., Gafter, U. *Acute renal failure in solitary kidney due to bacterial pyelonephritis. J Urol 1986; 136: 1290-1291.*
7. Yang, C.W., Lee, S.H., Choi, Y.J., Kim, Y.S. *Evaluation of acute renal failure in bacterial pyelonephritis using abdominal CT and graft biopsy. Am J Nephrol 1997; 17: 42-45.*
8. Steinhoff, J., Einnecke, G., Niederstadt, C. *Renal graft rejection or urinary tract infections? The value of myeloperoxidase, C reactive protein and alpha 2-microglobulin in the urine. Transplantation 1997; 64: 443-447.*