

## BÖBREK TRANSPLANTASYONU YAPILMIŞ BİR OLGUDA TACROLIMUS (FK506) KULLANIMINA BAĞLI GEÇİCİ İNSÜLİNE BAĞIMLI DİABETES MELLİTUS GELİŞİMİ

İlmay BİLGE, Faruk ÖKTEM, Firdevs BAŞ, Aydan ŞİRİN, Sevinç EMRE, Ahmet NAYIR\*

### ÖZET

Tacrolimus (FK506) solid organ transplantasyonu sonrası primer immunosupressif tedavide kullanılan yeni bir immunosupressif ilaçtır. İstenmeyen etkilerinden biri insüline bağımlı diabetes mellitus (İBDM) gelişimidir. Bu olgu sunumunda, kliniğimizde izlenen, 20 yaşında Alport sendromuna bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 9 ay önce yurtdışında akraba dışı canlı donörden böbrek nakli olmuş ve böbrek transplantasyonu sonrası izlem sırasında tacrolimus kullanımına bağlı geçici diabetes mellitus gelişmiş bir erkek hastanın sunulması ve ilacın bu istenmeyen etkisinin tartışılması amaçlanmıştır. Olgumuzda daha önce yurt dışında başlanmış olan prednizolon, mycophenolate, tacrolimus ile üçlü immunosupressif tedavi sürmekte iken, transplantasyonun 9. ayında olguda hiperglisemi ve glikozuri saptanmış, kan glukozu giderek yükselerek 550 mg/dl olmuştur. Tacrolimus kesilip, 1 ünite/kg/gün kristalize insülin başlandıktan sonra, bir ay içinde olgunun insülin gereksinimi kalmamış ve immunosupressif tedavisi siklosporin A ile sürdürülmüştür. Halen graft fonksiyonu stabil olarak devam etmektedir.

Sonuç olarak, tacrolimus kullanan renal transplant olgular İBDM gelişimi açısından çok yakın izlenmeyi gerektirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Tacrolimus, diabetes mellitus, böbrek transplantasyonu

### SUMMARY

*Transient insuline dependent diabetes mellitus due to the use of tacrolimus (FK 506) in a renal transplant patient.* Tacrolimus (FK506) is a new immunosuppressive drug using in primary immunosuppressive treatment of solid organ transplantation. One of the adverse effects of tacrolimus is insuline dependent diabetes mellitus (IDDM). We aimed to report a 20 years old, male patient who had been performed a nonrelated donor kidney transplantation and to discuss the diabetogenic effects of tacrolimus therapy in children. At the 9th month of the transplantation when he was receiving triple immunosuppressive therapy with tacrolimus, mycophenolate and prednisolone, glucosuria and hyperglycemia were detected in the patient, and blood glucose levels increased up to 550 mg/dl. Tacrolimus was discontinued, and insuline therapy was started at a dose of 1 U/kg/day. He did not necessiate insuline after an one month duration, and immunosuppressive therapy was continued with cyclosporin A.

Consequently, renal transplanted patients who use tacrolimus should be monitored carefully from the aspects of the risk of IDDM development.

**Key words:** Tacrolimus, diabetes mellitus, renal transplantation

### GİRİŞ

Tacrolimus (FK506), organ transplantasyonunda kullanılabilen makrolid yapısında yeni ve güçlü, bir immunosupressif ilaçtır (1). Transplantasyon sonrası primer immunosupressif tedavide veya steroide direçli rejeksiyon durumlarında kullanılmaktadır. Etkisini

T hücre (T-helper) aktivasyonunu önleyip, interlökin (IL)-2 ve diğer sitokinlerin üretimini bloke ederek gösterir (2,3). Ancak etkin bir ilaç olmasına karşın nefrotoksik, nörotoksik, hipertansif ve diabetojenik etkileri, ilacın kullanımında sorunlara ve sınırlanmalara yol açar (4). Renal transplantasyonda gi-

derek kullanımı artan tacrolimus, nadir olmayarak geriye dönüşümlü insüline bağımlı diabetes mellitusa (IBDM) neden olabilmektedir (4-7). Bu komplikasyon erişkinlerde ve daha fazla oranda da çocuklarda görülmektedir (5). Tacrolimusa bağlı gelişen diabetes mellitusun patogenezi tam olarak bilinmez ve ilaç düzeyi ile bu komplikasyon arasındaki ilişki kesin değildir (2). Bu olgu sunumunda, kliniğimizde böbrek transplantasyonu sonrası izlem sırasında tacrolimus kullanımına bağlı geçici diabetes mellitus gelişen bir hastanın sunulması ve ilacın bu istenmeyen etkisinin vurgulanması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

20 yaşında erkek hasta, Alport sendromuna bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle 15 ay önce akraba olmayan canlı donörden bir dış merkezde böbrek transplantasyonu yapılmış, prednizolon, mycophenolate mofetil ve tacrolimus (0.2 mg/kg/gün, 10 mg/gün) ile üçlü immunosupresif tedavisi başlanmış olarak ünitemize gönderildi. İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı'nda izleme alınan hastada primer immunosupresif tedavi aynı şekilde sürdürüldü. Transplantasyonun 10. gününde akut rejeksiyon bulguları gelişen ve steroide yanıt alınamayan hastada OKT-3 tedavisi uygulandı. Birinci aydan itibaren tremorları başladı. Üçlü immunosupresif tedavi ile serum kreatininin 1.5-2.0 mg/dl düzeyinde stabil olarak izlenen hastada, transplantasyonun 9. ayında deride yaygın mikotik infeksiyon gelişti. Flukanazol ve cerrahi eksizyon ile mikoz tedavi edildiği sırada, olguda hiperglisemi (açlık kan glukoz düzeyi: 180 mg/dl) ve glikozuri saptandı. Olgunun yakınlarında diabetes mellitus öyküsü tanımlanmıyordu. İzleminde iki gün içinde serum glukoz düzeyi giderek yükseldi ve 550 mg/dl oldu. İdrarda keton yoktu. Tacrolimus kesildi ve 1 ünite/kg/gün, bölünmüş 4 doz halinde kristalize

insülin başlandı. HbA1C: %7.5 (normal: 4.2-6.5), glukagona C-peptit yanıtı 0.10 ve 30. dakikalarda sırasıyla: 1.1, 2.4, 3.0 idi (normali basal C-peptit değerini iki katına çıkmasıdır). Bir ay sonra insülin gereksinimi giderek azaldı ve insülin tedavisi sonlandırıldı. İnsülin kesildikten sonra kan glukozu normal sınırlarda stabil kaldı, üç ay sonra yapılan oral glukoz tolerans testi normal idi ve HbA1C: %4.0'a düştü. Olgunun tacrolimus tedavisi kesildikten kısa bir süre sonra tremorları da kayboldu. Halen renal transplantasyonun 16. ayında olan olgu, prednizolon, azatiopirin ve siklosporin den oluşan üçlü immunosupresif protokol altında ve serum kreatinin düzeyi 1.6-2.2 mg/dl olarak izlenmektedir.

## TARTIŞMA

Diabetes mellitus gelişimi, organ transplantasyonu yapılmış olgularda çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen önemli komplikasyonlardan biridir. Kortikosteroid ve immunosupresif ilaç kullanımı hiperglisemi gelişimi açısından risk faktörleridir. Tacrolimus kullanan transplante olgular da diabetes mellitus gelişimi açısından oldukça yüksek risk altındadırlar (4,5). Böbrek transplantasyonu yapılmış olgular arasında %10-20 oranında geçici insüline bağımlı diabetes mellitus (IBDM) gelişimi bildirilmektedir (5-8).

Erişkin ve çocuk transplantasyon olgularında primer immunosupresif tedavide, siklosporin tedavisine alternatif olarak tacrolimus kullanımı giderek artmaktadır. Her iki ilacın benzer etki mekanizmalarının olması nedeniyle yan etkileri de benzerlik göstermektedir. Nefrotoksisite, nörotoksisite ve hipertansiyonun yanısıra glukoz toleransında bozulma ve IBDM gelişmesi tacrolimusun oluşturduğu önemli yan etkilerdir (3). Glukoz toleransında bozulma ve IBDM gelişiminin oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada böbrek ve

pankreas transplantasyonundan sonra tacrolimus alan olgularda, pankreas biopsileri yapılmış ve ışık mikroskopisinde pankreas hücresinde sitoplazmada şişme, vakuolizasyon, apoptozis gösterilmiş ve histopatolojik hasarın şiddeti ile ilaç dozu arasında doğrudan bir ilişki saptanmıştır (7). Aynı çalışmada tacrolimus alan olgularda pankreas hasarının, siklosporin alan olgulara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir, ancak çalışmada değerlendirmeler transplante pankreas dokularında yapıldığı için sonuçların tam olarak ilaç etkisine bağlanabilmesi tartışmalıdır. Az sayıda çalışmada, tacrolimus kullanımı sırasında diabetes mellitus gelişen olgularda C-peptit ve insülin düzeyleri değerlendirilmiş, sonuçların normal veya yüksek olması nedeniyle hipergliseminin insülin eksikliğinden çok, insülin direncine bağlı olabileceği düşünülmüştür (2,9). Olgumuzda da insülin tedavisi öncesi yapılan glukagona C-peptid yanıtının normal olması ve ketonüri olmaması, insülin eksikliği olmadığını ve hiperglisemi nedeninin periferik insülin direncine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Tacrolimus (FK506) kullanımına bağlı ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biri olan diabetes mellitus'un geçici olduğu ve ilacın kesilmesi veya doz değişikliği ile düzeldiği yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. Olgumuzda da ilacın kesilmesini izleyen 6 hafta içinde hipergliseminin hızla düzelmesi ve giderek insülin gereksiniminin kaybolması, ilaç dozu ile IBDM gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Tacrolimus kesilip yerine siklosporin başlanmasından sonra olgunun izleminde glukoz toleransında kalıcı bir bozukluk görülmemiştir.

Takrolimus kullanımı sırasında IBDM gelişim sıklığının erişkinlerde %10-20 oranında olduğu bildirilmektedir (3). Çocuk olgularda IBDM görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, böbrek transplantasyonu yapılmış çocuk hastalarda daha sık olduğu, 12

aylık kullanım sonunda %10 olguda IBDM geliştiği ve tüm olgularda doz azaltımı ya da ilacın kesilmesinden sonra IBDM un düzeldiği bildirilmektedir (4,5,10). Çocuklarda IBDM gelişme riski ilk altı aylık tedaviden sonra artmakta ve giderek yüksek oranlara ulaşmaktadır (3). Bir çalışmada, böbrek transplantasyonu sonrası takrolimus kullanan 5 çocuk olgunun tümünde ortalama 19 ay içinde IBDM geliştiği gösterilmiştir (5). Bu durum özellikle çocuklarda ilacın diabetojenik etkisinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Olgumuzda görülen IBDM, takrolimus kullanımının 12. ayında ortaya çıkmıştır, ancak kliniğimizde böbrek transplantasyonu sonrası primer immunosupresyonda henüz tacrolimus tedavisi rutin olarak kullanılmadığından IBDM gelişme sıklığı ile ilgili bir veri sözkonusu değildir.

Sonuç olarak, tacrolimus, solid organ transplantasyonu yapılmış erişkin ve çocuklarda etkili bir immunosuppressif ilaçtır ve önemli avantajlar sağlayabilir. Ancak, kullanımı sırasında IBDM gelişimi riskinin yüksek olmasından dolayı, transplante olguların kan glukoz ve C-peptit düzeylerinin yakın izlemi gerektiği düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Krensky AM: Transplantation Immunobiology. In Baratt TM, Avner EL, Harmon WE Pediatric Nephrology, fourth edition, Lippincott Williams (Wilkins 1999):1298
2. Bredow MA, Ehrich JH: Transient diabetes mellitus and peripheral insulin resistance following Tacrolimus intoxication in a child after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 334-6.
3. Mayer AD, Dimitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al: Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Transplantation 1997 15; 64 (3):436-43.
4. McKee M, Segev D, Wise B, Case B, Neu A, Fivush B, Colombani P: Initial experience with FK506 (tacrolimus) in pediatric renal transplant recipients. J Pediatr Surg 1997; 32:688-90.
5. Moxey-Mims MM, Kay C, Light JA, Kher KK: Increased incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus (FK506). Transplantation 1998; 65:617-9.

6. Furth S, Neu A, Colombani P, Plotnick L, Turner ME, Fivush B: Diabetes as a complication of tacrolimus (FK506) in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:64-6.
7. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, et al: Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68(3):396-402.
8. Shapiro R: Tacrolimus in pediatric renal transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 1998; 2(4): 270-6.
9. Krentz AJ, Dmitrewski J, Mayer D: Postoperative glucose metabolism in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57(11): 1666-9.
10. Furth S, Neu A, Colombani P, Plotnick L, Turner ME, Fivush B: Diabetes as a complication of tacrolimus (FK506) in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(1):64-6.