

Nakil Sonrası Diabetes Mellitus Gelişen Renal Transplant Alıcılarında İdame Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavide Tam Doz Siklosporine Karşın Düşük Doz Takrolimus

Full Dose Cyclosporine Versus Low Dose Takrolimus as Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients with Posttransplant Diabetes Mellitus

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda takrolimus kullanmakta iken diabetes mellitus (DM) gelişen böbrek nakli alıcılarında; siklosporine geçmek yerine düşük doz takrolimusa devam etmenin etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmaya 2003-2008 yılları arasında merkezimizde böbrek nakli yapılmış ve ADA ölçütlerine göre DM tanısı konulan 66 hasta (E/K:46/20) alındı. Hastalar DM tanısı sonrası iki gruba ayrıldı; Grup 1: Takrolimus dozu düşürülerek tedaviye devam edilenler (36 hasta), Grup 2: Standart doz siklosporine geçilenler (30 hasta). DM tanısı öncesi ve sonrası 1 yıl içindeki glisemi kontrolü, ayrıca total akut rejeksiyon oranları, greft sağkalım oranları ve greft işlevleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Gruplar arasında açlık kan şekeri düzeyleri ilk 6 ayda birbirine benzerken 1. yıl sonunda siklosporin grubunda (119 mg/dl (66- 514) - 105,5 mg/dl (70- 170); p:0,022), 6. aydaki HbA1C düzeyinin ise takrolimus grubunda daha düşük olduğu (grup1-2 sırayla 6,4±0,9 / 7,2±0,9, p: 0,03) saptandı. Akut rejeksiyon ve greft sağkalımı oranlarının benzer, 6. ay'daki glomerüler filtrasyon hızlarının düşük doz takrolimus grubunda daha yüksek (grup 1-2 sırayla; 82,5±19,9 ml/dk/ 69,6±21,9 ml/dk; p:0,015) olduğu görüldü.

SONUÇ: Takrolimus kullanmakta iken DM gelişen böbrek nakli hastalarında standart siklosporin protokolüne dönüşüm veya düşük doz takrolimus rejimi ile tedaviye devam edilmesi yaklaşımları kan şekeri ayarlanması, greft işlevleri ve akut rejeksiyon atakları açısından benzer etkinliktedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nakil sonrası diabetes mellitus, Böbrek nakli, Siklosporin, Takrolimus

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of our study was to determine the effect and safety of low dose tacrolimus instead of switching to cyclosporine in patients with new onset diabetes after renal transplantation (NODAT) associated with takrolimus use.

MATERIAL and METHODS: Sixty six patients who underwent renal transplantation at our center between 2003 and 2008 and diagnosed NODAT in accordance to ADA criteria were included in the study. Patients were allocated into two groups; group 1: low dose tacrolimus users (n:36 patients), group 2: those who were switched to standard doses of cyclosporine (n: 30 patients). Glycemia controls during the preceding and following year of DM diagnosis, total acute rejection ratios, graft functions and graft survival ratios were compared.

RESULTS: Blood glucose levels were similar in the first 6 months, but were lower in the cyclosporine group at the end of the first year (p:0,022).. On the other hand, HbA1C levels were found to be lower at 6th month in tacrolimus group(p: 0,03). Acute rejection and graft survival ratios were similar. The glomerular filtration rate was higher at the 6th month in low dose tacrolimus group.

CONCLUSION: Low dose tacrolimus or switching to a standard cyclosporine protocol have similar effects in patients with NODAT associated with tacrolimus use.

KEY WORDS: Posttransplant diabetes mellitus, Renal transplantation, Cyclosporine, Tacrolimus

Vural Taner YILMAZ

F.Fevzi ERSOY

Hüseyin KOÇAK

Gülşen YAKUPOĞLU

Gültekin SÜLEYMANLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi : 17.11.2011

Kabul Tarihi : 29.12.2011

Yazışma Adresi:

Vural Taner YILMAZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel : 0 532 401 70 79

E-posta : vuraltaneryl@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Böbrek nakli sonrası gelişen diabetes mellitus (nakil sonrası-DM; PTDM) ve bozulmuş glukoz toleransı böbrek nakli hastalarında %7-20 oranında gelişmektedir (1,2). PTDM kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışı, greft işlev kaybı, periferik arter hastalığı, azalmış greft ve hasta ömrü ve artmış tedavi maliyetine neden olmaktadır. PTDM gelişiminden sıklıkla bağışıklığı baskılayıcı ilaçlar sorumludur. Kalsinörin inhibitörleri (KNI) bu alanda en çok suçlanan ajanlardır. Takrolimusa bağlı PTDM riski özellikle erken posttransplant dönemde daha yüksek (ortalama %17-20) iken geç dönemde siklosporin ile benzer (%5- 8) oranlar vardır (2,3). PTDM gelişiminde yüksek doz steroid kullanımı, aile öyküsü, sitomegalovirüs infeksiyonu, hepatit-C virüs infeksiyonu ve kilonun da önemli katkısı bulunmaktadır (4,5).

KNI'leri insülin salınımını engellemekte ve beta hücrelerinde yapısal değişikliklere neden olmakta, steroidler ise insülin direncini arttırmaktadır (6,7). PTDM nedeniyle KNI'lerinin değiştirilmesi konusunda farklı görüş ve değerlendirmeler vardır. Siklosporine bağlı artmış hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı nedeniyle kardiyovasküler risk daha yüksektir. Takrolimus'un en kuvvetli ve renal işlevleri en iyi koruyan bağışıklığı baskılayıcı ilaç olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (8). Bu nedenlerle PTDM gelişen hastalarda daha iyi şeker kontrolü sağlamak amacıyla siklosporine geçildiğinde greft işlevlerinin bozulabileceği, rejeksiyon atağının tetiklenebileceği ayrıca beta hücre hasarı nedeniyle şeker kontrolü üzerine belirgin olumlu etkisinin görülmemesi olasılığının olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca takrolimusun diyabet yapıcı etkisi doz ile ilişkili iken siklosporinin dozdan bağımsızdır (9). Bu nedenle takrolimus kullanmakta iken PTDM gelişen vakalarda siklosporine geçmek yerine düşük doz takrolimus ile tedaviyi sürdürmenin daha üstün olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle, çalışmamıza takrolimus kullanmakta iken PTDM tanısı konulan 66 böbrek nakli hastası alınmış ve bir grupta takrolimus dozu kabul edilebilir düzeylerde azaltılarak kullanılmaya devam edilirken diğer grupta standart doz siklosporine geçilmiş ve hastalar bir yıl izlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada; takrolimus kullanırken diabetes mellitus gelişen böbrek nakli alıcılarında standart doz siklosporine geçmek yerine takrolimus dozunu azaltarak tedaviyi sürdürmenin şeker kontrolü, greft işlevleri ve akut rejeksiyon oranları üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya 2003-2008 yılları arasında merkezimizde canlı vericiden böbrek nakli yapılan ve takrolimus kullanmakta iken PTDM tanısı konulan 66 hasta alındı. Birinci böbrek nakli yapılmış olması, başka organ naklinin olmaması, takrolimus kullanıyor olması, beyaz ırktan olması, 2003 ADA (American Diabetes Association) ölçütlerine göre tanı konulmuş olması çalışmaya alma koşulumuzdu (10). Hastalar iki gruba ayrıldı.

Birinci grup takrolimus dozu azaltılarak tedavisi sürdürülenler (n:36, %54,5), ikinci grup standart doz siklosporine geçilenler (n:30, %45,5). Çalışmaya alınan hasta ve böbrek vericilerinin temel karakteristik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Kronik böbrek hastalığı etiyolojisinde hipertansiyon (n:19-%28,8), glomerülo nefritler (n:7-%10,5), etiyolojisi bilinmeyenler (n:18-%27,3) ve diğer nedenler (n:22-%33,3) sorumluydu. Böbrek yerine koyma tedavisi hastaların 44 (%66,7)'ü hemodiyaliz, 13 (%19,7)'ü periton diyalizi yapmaktaydı ve 9 (%13,6) hastaya hiç diyalize girmeden böbrek nakli yapılmıştı.

Takrolimus başlangıçta 0,15 mg/kg/gün, siklosporin ise nakil sonrası süreye göre 4-8 mg/kg/gün dozunda başlanmış ve standart serum düzeylerine göre doz ayarı yapılmıştır. Prednizolon dozu, takrolimus ve siklosporinin hedef serum değerleri Tablo II'de verilmiştir. PTDM sonrası takrolimus dozu 1. grupta belirtilen sınırların en alt düzeylerinde olacak şekilde azaltılmıştır. Takrolimus ve siklosporin 12 saat arayla iki doz olacak şekilde kullanılmıştır.

Hasta verilerine izlem dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından ulaşıldı. Hasta ve vericilerin demografik özellikleri (yaş, cins, vücut kütle indeksi), PTDM tanısı konulduğu dönemdeki kilo artışı, diyaliz süresi, laboratuvar sonuçları (ameliyat öncesi, taburcu olduğu gün, 1. 3. 6. 12. ve 24. aydaki; glomerüler filtrasyon hızları, albümin, total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol, açlık kan şekeri, HbA1C, proteinüri, serum takrolimus ve siklosporin düzeyleri), radyolojik ve sintigrafik incelemeleri ve hastaların kullandıkları bağışıklık baskılayıcı bilgileri toplandı. Açlık kan şekeri ortalama 10±2 saatlik açlıktan sonra çalışıldı. Glomerüler filtrasyon hızları Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı. Akut rejeksiyon atakları biyopsi ile kanıtlandı ve tanıda Banff sınıflandırması kullanıldı (11). Akut rejeksiyon tedavisinde 3 gün üst üste 1 gr prednizolon kullanıldı. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda 2-3 mg/kg/g dozunda anti-timosit globulin (ATG) tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası kreatinin değeri bazal düzeyine düşen hastalar tam yanıtı, bazal değere düşmeyen ancak rejeksiyon öncesi kreatinin değerinin %50 altına inen hastalar parsiyel yanıtı olarak kabul edildi. Rejeksiyon tedavisine yanıtı olmayan hasta olmadığı için yanıtı olmayan grup olarak sınıflama yapılmadı. İmmünosupresif tedavide tüm hastalar kalsinörin inhibitörü ile birlikte mikofenolik asit ve prednizolon kullanıyordu. İndüksiyon tedavisinde basiliximab 20 mg/gün (0. ve 4. günlerde) veya daclizumab 1mg/kg/gün 2 haftada bir 5 doz veya ATG ise 9 mg/kg olarak tek doz kullanıldı. Ayrıca gecikmiş greft işlevleri, hasta ve greft kaybı, sitomegalovirüs infeksiyonu, malignite gelişimi açısından da veriler değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) ve Medical 10.4.0 programında analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, ordinal değişkenler ortanca (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında;

Tablo I: Hasta ve vericilerin demografik özellikleri.

Parametre	1. grup (n:36)	2. grup (n:30)	p değeri
Yaş (ortalama±sd) (alıcı) / (verici)	46±9.7 / 43.4±9.4	40.7±10.7 / 40.2±8.2	0.04 / 0.158
Cins (K/E) (alıcı) / (verici)	(11/25) / (18/18)	(9/21) / (11/19)	0.961 / 0.277
VKI (ortalama±sd) (alıcı)	27.3±3.3	23.6±3.4	0.000
Ailede DM öyküsü	2 (5.6 %)	5 (16.7 %)	0.290
Diyaliz süresi (ay)	43.8±55	49.5±46	0.332
Transplant böbrek GFR (ameliyat öncesi)	44.8±6.8	45.9±6.1	0.503
İndüksiyon tedavisi			fark yok
ATG	11	7	
Basiliximab	18	18	
Daclizumab	2	0	
Yapılmayan	5	5	

ATG: Anti-timosit globulin, **DM:** Diabetes Mellitus, **GFH:** Glomeruler filtrasyon hızı **VKI:** Vücut Kitle İndeksi

Tablo II: Takrolimus ve siklosporin'in hedef serum değerleri ve prednizolon dozu.

Postoperatif dönem	Takrolimus (ng/mL)	Siklosporin(C2) (ng/mL)	Prednizolon (mg/day)
0-1 ay	10-12	1300-1450	20
1-3 ay	8-10	850-1300	15
3-6 ay	7-8	650-850	10
6 ay -1 yıl	3-7	500-650	7,5
>1 yıl	3-5	150-500	5

Not: Ünitemizde prednisolone ilk 0.-5. günler sırasıyla 1000-500-250-160-80-40 mg/gün IV olarak verilmekte ve 6. günden itibaren 1 ay 20 mg/gün oral olarak devam etmektedir.

normal dağılıma uyanlarda Student-T testi, normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanıldı. Normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Tüm hipotezler çift yönlü kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar arasında ameliyat öncesi açlık kan şekerleri ve PTDM gelişme süreleri açısından anlamlı farklılığın olmadığı

görüldü. 1. grupta 13 (%36,1), 2. grupta ise 14 (%46,7) hastada PTDM'un ilk 1 ay içerisinde geliştiği görüldü. Ameliyat öncesi kilo ile PTDM tanısı konulduğu zamanki kilo açısından gruplar karşılaştırıldığında takrolimus kullanmaya devam edenlerde anlamlı farklılık yokken (p: 0,558), siklosporine geçilen grupta kilo artışının anlamlı olduğu görüldü (p:0,001) (Tablo III). İlaç düzeylerinin yaklaşık %90 oranında belirtilen hedef düzeylerde olduğu görüldü.

Açlık kan şekeri açısından yapılan değerlendirmede ameliyat öncesi, taburcu, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 2. yıl değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yokken, birinci yıl sonu değerlerinin takrolimus grubunda daha yüksek olduğu (1. grup; 119 mg/dl (66-514)- 2. grup 105,5 mg/dl (70-170), p:0,022) saptandı (Tablo IV). Hemogloblin A1C açısından yapılan karşılaştırmada ise 6. aydaki değerin siklosporin grubunda daha yüksek olduğu (grup1-2 sırayla 6,4±0,9 / 7,2±0,9, p: 0,03) görüldü. 1. ay (grup 1-2 sırayla 6,7±0,5/ 6,9±1,5, p:0,776), 1. yıl (grup 1-2 sırayla 6,9±1,7/ 6,3±1,1, p:0,249) ve 2. yıl (grup 1-2 sırayla 6.1±0,2/ 7±1,7, p:0,889) HbA1C düzeylerinin ise gruplar arasında benzer olduğu saptandı.

Antidiyabetik tedaviler açısından değerlendirildiğinde insülin kullanma oranları (p:0,709) ve oral antidiyabetik tedavi oranları (p:0,627) açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Oral antidiyabetik (OAD) tedavi içerisinde glinid grubu hipoglisemik ajanların önemli bir yeri vardı. Tüm hastalar içinde 14 (%21,2) vakada kan şekeri düzeninin glinidlerle sağlandığı ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Her iki grupta da

PTDM nedeniyle anti-diyabetik tedavi başlanan ve izleyen süreçte bu tedavisi kesilerek sadece diyet ile kan şekeri düzeni sağlanan hasta olmadı.

Glomerüler filtrasyon hızları açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında ameliyat öncesi, taburcu, 1. ay, 1. yıl ve 2. yıl değerleri açısından anlamlı farklılık yokken, sadece 6. aydaki glomerüler filtrasyon hızlarının takrolimus grubunda daha iyi olduğu (82,5±19,9 ml/dk- 69,6±21,9 ml/dk; p:0,015) saptandı (Tablo V). Gruplar arasında proteinüri, total kolesterol, trigliserid ve LDL kolesterol değerleri arasında ameliyat öncesi, 6. ay, 1. ve 2. yılda anlamlı farklılık görülmedi (Tablo VI).

Tüm hastalar içinde PTDM öncesi ve sonraki 1 yıllık süreç içerisinde toplam 13 (%19,7) hastada biyopsi kanıtı akut rejeksiyon geliştiği (grup 1-2 sırayla %19,4- %20) ve rejeksiyon açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü (p:0,879). Akut rejeksiyon ataklarının her iki grupta da sadece birer hastada PTDM sonrası geliştiği ve diğer tüm rejeksiyon ataklarının PTDM öncesinde görüldüğü saptanmıştır. Rejeksiyon

Tablo III: Grupların AKŞ, kilo artışı, PTDM gelişme süreleri ve hipoglisemik tedavileri.

Parametre	1.grup (n:36)	2.grup (n:30)	p değeri
AKŞ (preoperatif)	86.3±10.3	83.6±10.9	0.317
Kilo artışı (ortalama±sd)	74.5±10.1 ↓ 74.9±11.7	65.1±11.1 ↓ 69.1±10.8	0.008
DM gelişme süresi (ay) (ortalama±sd)	2.5±1.5	2.36±1.6	0.543
Antidiyabetik tedavi			fark yok
İnsülin	15	17	
İnsülin+OAD	1	1	
OAD	14	7	
Diyet	6	5	

OAD: Oral antidiyabetik, **DM:** Diyabetes Mellitus, **AKŞ:** Açlık kan şekeri

Tablo IV: Gruplar arasında açlık kan şekerinin zamana göre dağılımı.

Grup	Preop.	Taburcu	1. ay	3. ay	6. ay	1. yıl	2. yıl
1. grup	86.3±10.3	120.2±39.7	108 (66-288)	110 (68-474)	111.3±23.9	119 (66-514)	119±40
2.grup	83.6±10.9	118.6±69.3	114.8±35.1	105 (54-389)	114.8±35.1	105.5 (70-170)	116±45
P değeri	0.317	0.908	0.528	0.475	0.636	0.022	0,495

Tablo V: Glomerüler filtrasyon hızlarının karşılaştırılması.

Dönem	1. grup	2. grup	P değeri
Preoperatif	11.1±4.5	9.4±3.2	0.091
Taburcu	75.7±20.3	79.4±27.1	0.536
1.ay	85.4±24	83±25	0.698
6.ay	82.5±19.9	69.6±21.9	0.015
1.yıl	84.3±17.6	77.6±27.8	0.243
2.yıl	87±2	75.4±20	0,269

tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedaviye yanıtları açısından da gruplar arasında fark olmadığı görüldü.

Yapılan alt grup analizinde hastalar total olarak değerlendirilmiş ve ameliyat öncesi açlık kan şekerinin PTDM gelişimi açısından öngördüğü değeri araştırılmıştır. Ameliyat öncesi açlık kan şekeri (AKŞ) >90 mg/dl olan grupta PTDM ortanca süre olarak 1 ayda gelişirken, <90 mg/dl olanlarda 2 ayda gelişmiştir (0,054). Ayrıca ameliyat sonrası 1. ayda

Tablo VI: Serum total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol değerleri.

Grup	1. grup	2. grup	P değeri
Preoperatif TK	190.2±49.2	181.1±53.5	0.475
6. ay TK	184.6±35.9	193.5±59.4	0.460
1. yıl TK	188.9±40.3	186.1±42.6	0.780
2. yıl TK	190±4	188±36	0,797
Preoperatif TG	207.1±102.7	210.3±117.5	0.908
6. ay TG	202.6±75.1	218.8±111.3	0.501
1. yıl TG	207.4±76.6	200.7±85.3	0.736
2. yıl TG	153±70	284±105	0.951
Preoperatif LDL	105.9±38.2	98.8±45.6	0.314
6. ay LDL	98.9±29.3	99.9±50	0.990
1. yıl LDL	102.7±30	98.9±42.3	0.666
2. yıl LDL	116±8	126±33	0,825

TK: Total kolesterol **TG:** Trigliserit **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein

AKŞ>10 Omg/dl olanlarda ortanca süre olarak 2. ayda, <100 mg/dl olanlarda ise 5. ayda PTDM geliştiği saptandı (p:0,005). Bu sonuç preoperatif açlık kan şekerinin diabet gelişme sıklığını etkilemediğine ancak açlık kan şekeri yüksek kişilerde diabetin daha erken geliştiğine işaret etmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, takrolimus kullanmakta iken PTDM gelişen hastalarda düşük doz takrolimus rejimi ile tedaviye devam edilmesi veya standart siklosporin protokolüne dönüşüm yaklaşımlarının kan şekeri düzeni, greft işlevleri ve akut rejeksiyon atakları açısından benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Klinik uygulamamızda çalışma grubumuz içerisinde olmayan birkaç hastada PTDM nedeniyle CSA'e geçildiğinde kan şekerinin normal sınırlara düştüğü, bununla birlikte 2 hastada ise ağır seyirli akut rejeksiyon atağının geliştiği görülmüştür. PTDM'ye yaklaşım konusunun daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmalarla desteklenmesi gerekmele birlikte, özellikle yüksek immünolojik risk grubunda olan böbrek nakli hastalarında PTDM nedeniyle tedavinin takrolimus'dan diğer ajanlara değiştirilmesinin rejeksiyon riskinde artışa yol açabileceği unutulmamalıdır. Takrolimus dozu azaltılırken ise kritik düzeyin altına düşürülmemesine dikkat edilmelidir. Tüm bunlar yapılırken diğer diyabet yapıcı faktörlerin de araştırılması ve tedaviye karar verirken bu faktörlerin göz önünde bulundurulması önemlidir. Özellikle böbrek nakli sonrası erken dönem, takrolimus düzeyi toksik sınırlarda olan ve/veya yüksek doz prednizolon kullanılan dönemde PTDM gelişen vakalarda öncelikle takrolimus dozunun düşürülmesi, mümkünse steroid dozunun azaltılmasının ilk yaklaşım olarak benimsenmesi önemlidir. Çünkü takrolimusun diyabet yapıcı etkisi doz ile yakından ilişkilidir. Ailede DM öyküsü, metabolik sendromu olan veya diyabet gelişme potansiyeli olan hastalarda steroidsiz rejimlerin tercih edilmesi de diğer bir tedavi seçeneği olabilir. Bu sayede hem steroide bağlı DM gelişimi hem de erken dönemdeki yüksek doz steroidin neden olduğu takrolimus toksisitesinin engellenmesi yoluyla dolaylı olarak da PTDM gelişim potansiyeli azaltılmış olacaktır.

PTDM kardiyovasküler mortalite-morbidite ve greft-hasta sağ kalımı açısından çok önemlidir. Nakil sonrası dönemde sıklıkla ilk 3-6 aylık dönemde gelişmektedir. Kalsinörin inhibitörleri özellikle de takrolimus en çok suçlanan ajanlardır. Takrolimus kullanmakta iken DM gelişen vakalardaki bağışıklığı baskılayıcı tedavi yaklaşımı konusu kesinlik kazanmamıştır. Amacımız, bu konuya açıklık getirebilmektir. Düşük doz takrolimus + mikofenolik asit + prednizolon kombinasyonunun greft-hasta sağkalımı, greft işlevleri ve rejeksiyon açısından en etkin rejim olduğu Elite-SYMPHONY çalışması ile gösterilmiştir (8). Siklosporine bağlı artmış hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı nedeniyle kardiyovasküler riskin artacağı da gözardı edilmemelidir. Çalışmamızda da hastaların yaklaşık %70'inde PTDM ilk 6 ay içerisinde gelişmiştir. Bağışıklığı baskılayıcı ilaçların bu dönemde en yüksek dozlarda kullanılması, akut

rejeksiyon sıklığının en fazla bu dönemde olması ve verilen rejeksiyon tedavilerinin bu durumun en başta gelen sebepleri olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda, gruplar arasında açlık kan şekeri düzeyleri ve şeker kontrolü açısından önemli bir farkın olmadığı, sadece 6. aydaki HbA1C düzeyinin takrolimus kolunda, 1. yıldaki açlık kan şekeri düzeyinin ise siklosporin grubunda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç aslında her iki yaklaşım arasında kan şekeri düzenlenmesi açısından çok önemli bir farkın olmadığını, takrolimusun diyabet yapıcı etkisinin dozla ilişkili olduğunu ve takrolimus hedef serum düzeylerinin makul olan en alt düzeye düşürülmesinin kan şekeri düzenlenmesinde siklosporine benzer düzeylerde olumlu etkisinin olabileceği görüşünü desteklemiştir. Takrolimus grubundaki hastaların ameliyat öncesi vücut kitle indekslerinin daha yüksek, dolayısıyla insülin direncini arttıracak olması PTDM gelişiminde fazla kilonun da daima göz önünde bulundurulması gerekliliğini göstermiştir. Diabet kontrolü için kullanılan hipoglisemik ajanlar açısından da gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç da PTDM nedeniyle siklosporine geçmenin fazla bir getirisinin olmayacağına işaret etmektedir. Ayrıca takrolimusa bağlı beta hücre hasarı ve insülin gen transkripsiyonundaki bozulmanın ileri boyutta olabileceğini ve siklosporine geçişin bunu düzeltemediğini düşündürmüştür. Gruplar arasında diabet gelişme süreleri ve rejeksiyon tedavisi amacıyla aldıkları steroid dozları açısından da fark yoktu. Bu durum steroidin diyabet yapıcı etkisi açısından grupların benzer oranda etkilendiğine işaret etmiştir.

Takrolimusa bağlı DM olgularının sıklıkla ilk 3 ayda geliştiği ve takrolimusun bağışıklık baskılayıcı gücü göz önüne alındığında rejeksiyon oranının yüksek olduğu ilk 3 aylık dönemde tedavinin siklosporine değiştirilmesinin riskli olacağı açıktır. Özellikle DM geliştiği dönemde takrolimus dozu yüksek olan hastalarda öncelikle doz azaltımı yapılmasının önemi büyüktür. Takrolimusun grefti koruyacak en düşük dozlarda kullanılması PTDM ile birlikte olası diğer yan etkilerin de daha az görülmesini sağlayacaktır. Gruplar arasında akut rejeksiyon oranları, greft ve hasta sağkalımı (%100) açısından fark yoktu. Bu sonuçta izlem süresi ve hasta sayısının da etkili olabileceği düşünülmüştür.

Düşük doz takrolimus kullanmaya devam edilen grupta 6. aydaki glomerüler filtrasyon hızının siklosporin grubundan daha yüksek, 1. ay, 1. yıl ve 2. yıl glomerüler filtrasyon hızlarının ise benzer olduğu görülmüştür. Bu sonuç greft işlevlerinin düşük doz takrolimus kullananlarda daha iyi korunduğunu gösteren çalışmaları desteklemiş olsa da sadece 6. ay değerinin daha iyi olması en azından greft işlevleri açısından tedaviye düşük doz takrolimus ile devam edilebileceğini ve siklosporine geçmenin ek yarar sağlamayacağını göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda, greft işlevleri açısından belirgin bir fark çıkmamasının hasta sayısı, izlem süresi, başlangıçta tüm hastaların takrolimus bazlı tedavi almış olmalarından kaynaklanabileceği de düşünülmüştür.

Proteinüri açısından yapılan değerlendirmede gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır. Siklosporinin daha sık hiperlipidemi yapma potansiyeline karşın gruplar arasında serum total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol düzeyleri açısından fark olmadığı görüldü. Bu durumun hasta sayısı, beslenme alışkanlıkları, izlem süresi ve siklosporinin PTDM sonrası başlanmış olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çünkü çalışmamızda siklosporin, siklosporin bazlı rejimlere göre daha geç (PTDM sonrası) ve dolayısıyla daha düşük dozlarda başlandığı için yan etkileri de daha az görülmüştür.

Lidia ve ark. nın yaptığı çalışmada PTDM'lu olgularda takrolimustan siklosporine geçildiğinde şeker kontrolünün belirgin olarak düzeldiği, greft işlevleri ve akut rejeksiyon atağı sıklığının ise benzer olduğu gösterilmiştir (12). Ancak yapılan incelemede takrolimus hedef değerlerinin çalışmamıza göre çok yüksek olduğu ve dolayısıyla glisemi kontrolündeki anlamlı düzelmenin buna bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda, takrolimus hedef değerleri düşük tutulmuş ve glisemi kontrolü açısından gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı gösterilmiştir. Takrolimusa devam edilen grupta vücut kitle indeksinin daha yüksek olmasına karşın ilk 6 ayda glisemi kontrolü açısından fark olmaması PTDM gelişimindeki temel etkinin kilodan ziyade kullanılan ilaç ile ilişkili olduğuna işaret etmiştir. Ayrıca takrolimusun düşük dozda kullanımının glisemi kontrolü üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermesi açısından da önemlidir.

DIRECT çalışmasında posttransplant ilk 6 ayda takrolimusa bağlı DM gelişme oranının daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (2). Ancak bu çalışmada da takrolimus serum düzeyinin 10-15 ng/ml olarak kabul edildiği görülmüştür. Çalışmamızda daha düşük hedef değerler (10-12ng/ml) kabul edilmiş olmasına karşın DM tanısı %69,7 vakada <3 ay, %30,3 vaka da ise >3 ayda gelişmiştir. Bu durum göz önüne alındığında 2 soru akla gelmektedir; 1- Daha düşük takrolimus hedef değerleri kabul edilse erken dönemdeki diyabet yapıcı etki azalır mı?, 2- Özellikle erken dönemdeki DM gelişiminde kalsinörin inhibitörü dışı faktörlerin (yüksek doz steroid, kilo artışı, aile öyküsü) etkisi ne kadar önemli?

Sonuç olarak, çalışmamızda takrolimus kullanırken PTDM gelişen renal transplant alıcılarında standart doz siklosporine geçişin düşük doz takrolimus ile tedaviye devam edilmesine göre glisemi kontrolü açısından önemli bir yararının olmadığı, akut rejeksiyon oranları, greft işlevleri, greft ve hasta sağkalımının benzer olduğu gösterilmiştir. PTDM gelişen vakalarda takrolimus dozunun azaltılarak tedaviye devam edilmesi standart doz siklosporine geçiş ile benzer etkinlik ve güvenilirliktedir. Diğer bir deyişle çalışmamızda, PTDM gelişen vakalarda standart doz siklosporine geçişin belirgin bir yarar sağlamadığı gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S, Ojo AO: Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant* 2008; 8: 1871-1877
2. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N: Results of an International Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506-1514
3. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004; 4 (4): 583-595
4. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M: Analysis of posttransplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008; 40 (6): 1888-1890
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3 (2): 178-185
6. Drachenberg CB, Klassen DK, Weir MR, Wiland A, Fink JC, Bartlett ST, Cangro CB, Blahut S, Papadimitriou JC: Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: Morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999; 68 (3): 396-402
7. Marchetti P, Navalesi R: The metabolic effects of cyclosporin and tacrolimus. *J Endocrinol Invest* 2000; 23 (7): 482-490
8. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2562-2575
9. David-Neto E, Lemos FC, Fadel LM, Agena F, Sato MY, Coccuza C, Pereira LM, de Castro MC, Lando VS, Nahas WC, Ianhez LE: The dynamics of glucose metabolism under calcineurin inhibitors in the first year after renal transplantation in nonobese patients. *Transplantation* 2007; 84 (1): 50-55
10. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of the Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20
11. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723
12. Ghisdal L, Bouchta NB, Broeders N, Crenier L, Hoang AD, Abramowicz D, Wissing KM: Conversion from tacrolimus to cyclosporine A for new-onset diabetes after transplantation: A single-centre experience in renal transplanted patients and review of the literature. *Transpl Int* 2008; 21:146-151