

DIYABETİK HASTALARDA TRANSPLANTASYON

TRANSPLANTATION IN DIABETIC PATIENTS

Dr.S.Tevfik ECDER, Dr.Mehmet Şükrü SEVER

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, tç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İSTANBUL

Transplantasyon, son dönem böbrek yetersizlikli hastaların tedavisinde 1960'lı yılların başından itibaren sık olarak kullanılmaya başlanmış bir tedavi yöntemidir. İlk yıllarda diyabetik hastalarda alınan transplantasyon sonuçları oldukça başarısız olmasına rağmen, gerek immunosupressif tedavi rejimlerinde, gerekse diğer tanı ve tedavi yöntemlerinde kaydedilen gelişmeler ile bu hastalarda da, diğer nedenlere bağlı böbrek yetersizliklerdekiye yakın oranlarda basan sağlanabilmektedir (1-3).

Diyabetik Hastalarda Böbrek Transplantasyonu İndikasyonları

Böbrekleri yeterince fonksiyone etmeyen diyabetik hastaların tümünde böbrek transplantasyonu indikasyonu vardır. Böbrek yetersizliği ortaya çıktıktan sonra, hangi aşamada transplantasyonun yapılması konusunda fikir birliği yoktur. Genel bir kural olarak kabul edilen, diyabetik hastalarda "diğer nedenlere bağlı böbrek yetersizliklerine göre daha erken transplantasyon yapılması ile daha olumlu sonuçların alınabileceğidir. Bu görüşe göre serum kreatinin düzeyinin 5 mg/dl'nin üzerine çıkması, kreatinin klirensinin de 15 ml/dak, hatta bazı yazarlara göre 20 ml/dak'nın altına inmesi ile transplantasyon indikasyonu ortaya çıkmaktadır (4). Diyabetik hastalarda, transplantasyon için kontraindikasyon sayılabilecek hiç bir faktör yoktur. Önceden riskli olarak kabul edilen ileri yaşlı hastalara da artık transplantasyon rahatlıkla yapılabilmektedir. Burada daha önemli olan kronolojik değil, biyolojik yaştır.

Transplantasyon Öncesi Değerlendirme

Diyabetik hastaların transplantasyon öncesi dönemde yapılan klinik ve laboratuvar incelemeleri genellikle diyabetik olmayanlarınkine benzemektedir. Bununla birlikte, latent ve asemptomatik seyredildi bir koroner iskemisini açığa çıkarabilmek amacı ile, bu hasta-

lara rutin olarak talyum sintigrafisinin yapılması ve indikasyon halinde koroner anjiyografi yapılması mutlaka gereklidir (5,6). Yine, indikasyon olduğu taktirde, bu hastalara önce koroner anjioplasti veya by-pass operasyonunun uygulanmasından sonra transplantasyon yapılması ile morbidite ve mortalite önemli ölçüde azaltılabilmektedir (7).

Canlı veya Kadavra Donör Tercih

Her iki tip donör ile de başarılı sonuçlar alınmasına rağmen, hastayı öncelikle hangi tip transplantasyona yönlendirmek konusunda fikir birliği yoktur. Friedman ve ark (8), özellikle cyclosporinin rutin kullanıma girmesinden ve diyabetik transplantasyonlularda hasta ve graft sürvisini anlamlı şekilde uzatmasından sonra canlı transplantasyonun gereksiz olduğunu savunmaktadır. Buna karşılık Belzer ve ark (9), imkan olduğu taktirde canlı donörden transplantasyon yapılmasının diyabetik hastalar için en iyi tedavi şekli olduğunu belirtmektedir. Canlı akraba donörlerin seçimi aşamasında bazı doku antijenlerine sahip kardeşler arasında transplantasyon yapılmasının riskli olabileceği görüşü öne sürülmüştür. Çünkü tip-I diyabetin gelişmesi belli HLA antijenleri olan kimselerde daha sıktır (4). Donörün bir böbreğini bağışlamasından sonra diyabetinin ortaya çıkması ile onun da son dönem böbrek yetersizliğine girme riskini artırabilecektir. Ancak çok fazla sayıda diyabetik hastaya böbrek transplantasyonu yapmış olan merkezlerde bile böyle bir durum ile karşılaşılmamıştır.

İzole Böbrek Transplantasyonu veya Kombine Pankreas ve Böbrek Transplantasyonu

Hastalarda böbrek transplantasyonunun tek başına veya pankreas transplantasyonu ile birlikte yapılması konusunda da değişik görüşler öne sürülmektedir (3,10-12). Bazı yazarlar, diğer organlarda da diyabetik

komplikeasyonların ortaya çıktığı ve başanlı da olsa pankreas transplantasyonunun bu komplikeasyonları geriletemeyeceği varsayımı ile belli bir ölçüde morbidite ve mortalitesi olan pankreas transplantasyonuna gerek olmadığı kanısındadırlar (12). Öte yandan diğer bazıları, hastaların nasıl olsa immunosupressif tedavi aldığını, başarılı pankreas transplantasyonu ve ideal glikoregülasyon ile hem böbrek transplantının korunabileceğini, hem de diğer organlardaki diabetik komplikeasyonların ilerlemesinin durdurulabileceğini öne sürerek bu hastalarda kombine transplantasyonların ideal tedavi şekli olduğuna inanmaktadırlar (3,10). Cheung ve ark (10), 45 yaşın altında olan üremik diabetik hastalarda, kombine pankreas ve böbrek transplantasyonu ile elde edilen hasta ve graft sürvilerinin, izole böbrek transplantasyonundaki sonuçlara eşit olduğunu bildirmişler ancak daha yaşlı hastalarda morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğunu iddia ederek, bu grupta izole böbrek transplantasyonunun daha iyi olacağı kanısına varmışlardır.

İmmunosupressif Tedavi Protokolleri

Diyabetik transplantasyonlu hastalarda da, diğer nedenlere- bağlı olarak böbrek yetersizliği gelişmiş ve transplantasyon uygulanmış hastalardaki immunosupressif tedavilerin benzeri uygulanmaktadır (1). Genellikle transplantasyonun erken döneminde, üçlü veya dörtlü indüksiyon tedavileri yapılır. İdame döneminde donörün kaynağına, HLA uyumuna, erken dönemde geçirilmiş rejeksiyon ataklarının durumuna da bakılarak üçlü (cyclosporin + azathiopurin + prednizolon) veya ikili (cyclosporin + prednizolon; azathiopurin + prednizolon) tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Steroidin çok sayıda olan yan etkileri de göz önüne alınarak, cyclosporin ve azathiopurin kombinasyonunu içeren protokoller de kullanılmaktadır. Yine son yıllarda gündeme gelen cyclosporin monoterapisinde, bazı çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmış olmasına rağmen, rejeksiyon ataklarına ve cyclosporin nefrotoksitesine ikili ve üçlü tedavilere kıyasla daha sık rastlanılmaktadır (13,14). Ayrıca monoterapide bu ilaç, konvansiyonel tedavi protokollerine göre daha yüksek kullanıldığı için diabetik hastalardaki glikoregülasyon üzerindeki muhtemel olumsuz etkileri de göz önüne alınmalıdır (15).

Diyabetik' i ransplantasyonlu Hastaların İzlenmesi ve Komplikeasyonlar

Transplantasyon yapılmış diabetik hastalar da, nondiyabetikler gibi, transplantasyonun değişik komplikeasyonları riski ile karşı karşıyadırlar. Postoperatif cerrahi komplikeasyonların sıklığı açısından diabetik olmayan hastalara göre anlamlı bir farklılık yoktur (16,17). Ayrıca, rejeksiyon ve cyclosporin toksisitesi insidansı da diğer hastalara benzerlik gösterir (16). Buna karşılık, kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite diabetik hastalarda belirgin olarak daha fazladır (16,17).

Diyabetik transplantasyonlu hastalarda öncelikle akla gelen konu, diabetik nefropatinin allograftta da nüks edip etmeyeceğidir. Çok sayıda diabetik hastaya transplantasyon yapan bir merkez olan Minnesota'da yapılan bir çalışmada transplantasyondan sonra ilk 5 yıl içinde histolojik incelemelerde diabetik nefropatinin nüks ettiğine dikkat çekilmiştir (18). Bununla birlikte, transplantasyondan sonraki ilk 10 yıl içinde diabetik nefropati nüksüne bağlı graft kaybına pek rastlanmamaktadır (19). Transplantasyondan sonra kan şekeri regülasyonunun iyi olmadığı hastalarda diabetik nefropati nüksünün daha kolay gelişebileceği düşünülmektedir (20). Diyabet ortamının nefropati gelişiminde önemli bir faktör olduğunu destekleyen bir bulgu, diabetik bir kadavradan elde edilen ve erken diabetik nefropati saptanan graftın nondiyabetik böbrek yetirsizlikli bir hastaya transplante edilmesi sonucunda bu lezyonların ortadan kaybolmuş olmasıdır (21). Diabetik transplantasyonlu hastalarda ideal bir glikoregülasyonun sağlanması ile allograftta diabetik nefropati nüksünün en aza indirgenebileceği rahatlıkla söylenebilir. Ancak genel olarak üzerinde fikir birliğine varılan konu, diabetik lezyonların allografttaki nüksünün graft kaybındaki rolünün rejeksiyona göre çok daha geriplanda olduğudur (19).

Diyabetik transplantasyonlu hastalarda önemli olan bir diğer konu da nörojenik mesane sorunlarıdır. Hastaların üçte birinde mesanenin boşaltılmasında güçlük olduğu saptanmıştır (1). Hastalara olabildiğince sık miksiyon yapmaları öğütlenerek bu sorun kısmen önlenbilir (1).

Diyabetik hastaların takibinde dikkati çeken bir başka nokta da görme ile ilgili sorunların seyri olmuştur. Bu hastalarda transplantasyondan sonra bile retinopatide ilerleme olabileceğinden, renal transplantasyon ekibinde mutlaka lazer tedavisinde deneyimli bir oftalmolog da bulunmalıdır (20).

SONUÇ

Diyabetik hastalara yapılan transplantasyonlarda özellikle cyclosporinin kullanıma girmesinden sonra iyi sonuçlar alınmaya başlanmıştır (22). Seçilmiş bazı hasta gruplarında canlı donörlerden yapılan transplantasyonlarda 5 yıllık hasta ve graft sürvisinin % 90'ın üzerinde olduğunu bildirmiştir. Değişik grupların farklı sonuçlar bildirmesinde teknik imkanlar yanında, hastaların pretransplant durumları da önemli rol oynamaktadır. Mültipl organ komplikasyonları ortaya çıkmış hastalarda kardiyovasküler ve infeksiyöz komplikasyonlara daha sık rastlanılmakta ve basan şansı daha düşük olmaktadır. Buna rağmen bir bütün olarak alındığında, replasman tedavisi olarak transplantasyon uygulanan hastaların sürvilerinin, diyaliz tedavisi uygulananlara göre daha uzun olduğu bildirilmektedir.

Özetle, son dönem böbrek yetersizliği aşamasına gelmiş diyabetik hastalara eğer yaşları 50'nin altında ise ve eğer cerrahi girişim veya immunosupresif tedavi için bir kontraindikasyon yoksa, öncelikle böbrek transplantasyonunu teklif etmek yerinde olur. Böylece hastaya yaşam kalitesi daha iyi bir tedavi sunulacaktır. Ancak, son yıllarda diyaliz tedavisinde ortaya çıkan teknik ve medikal gelişmeler diyabetik hastaların bu tedavi şekli ile de oldukça rahat bir hayat sürme imkânına kavuştuğunu göstermektedir. Dikkat edilmesi gereken nokta, her iki tedavi şeklindeki hastaların da diğer nedenlere bağlı olarak böbrek yetersizliği gelişmiş olanlara kıyasla komplikasyonlara karşı çok eğilimli olduğu ve minor travmalar ile ağır metabolik bozukluk tablosuna girebilmeleridir. Bu nedenle herhangi bir replasman tedavisi gören diyabetik hastaların bakımı, diğer hastalara göre daha da fazla dikkat ve ihtimamı gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Friedman EA. Kidney transplantation for diabetic nephropathy. In: Garovoy RJ, Guttman RD (eds), Renal Transplantation. Churchill Livingstone Inc, New York 1986, pp 383-398.
2. Standards Committee of American Society of Transplant Surgeons. Current results and expectations of renal transplantation. JAMA 1981; 246: 1330-1331.
3. Stratta RJ, Taylor RJ, Ozaki CP, Stevenson BJ, Langnas AN, Shaw BW. Combined pancreas-kidney transplantation versus kidney transplantation alone: analysis of benefit and risk. Transplant Proc 1993; 25:1298-1301.
4. Allen RDM, Chapman JR. Diabetic nephropathy and transplantation. In: Allen RDM, Chapman JR (eds), A Manual of Renal Transplantation. Edward Arnold, London 1994, pp 268-284.
5. Hirschi MM. The patient with type II diabetes and uraemia-to transplant or not to transplant. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1515-1516.
6. Marsh JW, Miller SB, Carrol PB, et al. Medical evaluation and recipient selection for organ transplantation. In: Makowka LRG (ed), The Handbook of Transplantation Management. Landes Company, Austin 1991, pp 1-43.
7. Manske CL, Thomas W, Wang Y, Wilson RF. Screening diabetic transplant candidates for coronary artery disease: Identification of a low risk subgroup. Kidney Int 1993; 44: 617-621.
8. Friedman EA, Najarian J, Starzl T. Ethical aspects in renal transplantation. Kidney Int (suppl) 1983; 14: 90-92.
9. Belzer FO, Glass NR, Miller DT, et al. Should the advisability of live-donor renal transplantation be reappraised? Dialysis and Transplantation 1984; 13: 26-29.
10. Cheung AHS, Sutherland DER, Gillingham KJ, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. Kidney Int 1992; 41:924-929.
11. El-Gebely S, Hathaway DK, Elmer DS, Gaber LW, Acchiardo S, Gaber O. An analysis of renal function in pancreas-kidney and diabetic kidney alone recipients at two years following transplantation. Transplantation 1995; 59: 1410-1415.
12. Rosen CB, Frohnert PP, Velosa JA, Engen DE, Sterioff S. Morbidity of pancreas transplantation during cadaveric renal transplantation. Transplantation 1991; 51: 123-127.
13. Griffin PJA, Ross WB, Williams JD, Salaman JR. Low-dose cyclosporine monotherapy in renal transplantation. Transplant Proc 1987; 19: 3685-3686.
14. Gruber SA, Chan GLC, Canafax DM, Matas AJ. Immunosuppression in renal transplantation. I. Cyclosporin and azathioprine. Clin Transplant 1991; 5: 65-85.
15. Kahan BD. Cyclosporine. N Engl J Med 1989; 321: 1725-1738.
16. Pirsch JD, Sollinger HW. Treatment options for diabetic with end-stage renal disease. In: Jacobson, Striker, Klahr (eds), The Principles and Practice of Nephrology 1995.
17. Ritz E, Fliser D, Siebels M. Diabetic nephropathy. In: Massry SG, Glassock RJ (eds), Textbook of Nephrology. Williams and Wilkins, Baltimore 1995; 894-912.
18. Mauer SM, Barbosa J, Vernier RL, et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1976; 295: 916-920.

19. Allen RDM, Chapman JR. Late renal transplant dysfunction and failure. In: Allen RDM, Chapman JR (eds), A Manual of Renal Transplantation. Edward Arnold, London 1994, pp 168-193.
20. Friedman EA, Sommer BG. Renal transplantation for diabetic nephropathy. In: Morris PJ (ed), Kidney Transplantation (Fourth Edition), WB Saunders Company, Philadelphia 1994, pp 460-477.
21. Abouna GM, Kremer GD, Daddah SK, Al-Adnani MS, Kumar SA, Kusma G. Reversal of diabetic nephropathy in human cadaveric kidneys after transplantation into non-diabetic recipients. *Lancet* 1983; 2: 1274-1276.
22. Chan GLC, Gruber SA, Skjei KL, Canafax DM. Principles of immunosuppression. Critical care of the transplant patient. *Critical Care Clinics* 1990; 6: 841-892.