

# Böbrek Nakli Sonrası Takrolimus Toksisitesine Bağlı Gelişen Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

## Hyperosmolar Hyperglycemic State Attributable to Tacrolimus Toxicity After Renal Transplantation: Case Report

Efe HASDEMİR,<sup>a</sup>  
Umut MOUSA,<sup>b</sup>  
Aslı NAR,<sup>b</sup>  
Neslihan BAŞÇIL TÜTÜNCÜ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>İç Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları BD,  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 09.01.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.06.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Umut MOUSA  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve  
Metabolizma Hastalıkları BD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
umutmousa@yahoo.co.uk

**ÖZET** Organ nakli sonrası uygulanan immünsupresif tedavi diyabet gelişimini artırmaktadır. Bu tedavinin yanında hastalara ait bazı demografik özellikler de bu risk artışından sorumludur. Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) nakil sonrasında farklı serilerde %3 ile %46 arası bildirilmesine rağmen, özellikle hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) olmak üzere hiperglisemik acil tablosunun başvuru bulgusu olması seyrek olarak gözlenmektedir. Bu olgu sunumunda, böbrek naklinden sonra üçüncü haftada takrolimus toksisitesine bağlı olarak gelişen HHD tablosu gelişen bir olgu sunulmaktadır. Üç haftadan önce takrolimus tedavisinin kesilmesiyle diyabetin geri dönüşümlü olabildiği bilinmektedir. Bizim olgumuzda takrolimus tedavisinin siklosporin A ile değiştirilmesinin 6. ayında insülin ihtiyacı %50 azalmıştır. İnsülin ihtiyacının tamamen kaybolmamasının nedeni hastaya nakil öncesi dönemde uygulanan anti timosit globulin tedavisinin ve almakta olduğu glukokortikoid tedavinin ve siklosporin-A'nın diyabetojenik katkıları olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Takrolimus; diyabetik koma; hiperglisemi

**ABSTRACT** Usage of immunosuppressive therapy after organ transplantation increases the risk of development of diabetes. Other than this therapy some demographic properties of patients increases this risk. Although the development of post transplant diabetes mellitus (PTDM) ranges between 3-46% in different studies, hyperglycemic emergencies such as hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) are much rarer. Here we present a case using tacrolimus after a renal transplantation and developing HHS attributed to tacrolimus toxicity. It has been previously reported that discontinuation of tacrolimus in the first three weeks period could result in reversibility of PTDM. In our case we switched tacrolimus to cyclosporine-A. The patient's insulin requirement dose decreased by 50% at the 6th month of follow up. The reasons for non reversibility could be usage of antithymocyte globulin in the early transplant phase and diabetogenic effects of glucocorticoids and cyclosporine-A.

**Key Words:** Tacrolimus; diabetic coma; hyperglycemia

**Türkiye Klinikleri J Case Rep 2013;21(4):161-3**

**P**ost-transplant diabetes mellitus (PTDM), nakil sonrası hastalarda sık görülen bir durumdur. Bu komplikasyon yaklaşık olarak 40 yıl önce literatüre gitmiştir. İlk kez Strazl tarafından böbrek nakli yapıp daha önceden diyabeti bulunmayan hastalarda steroid diyabeti olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> İnsidansı yaklaşık %3-46 arasında değişmektedir. PTDM Tip 2 diyabetin bir alt grubu olarak tanımlanabilir. İnsülin sekresyonunda azalma ve/veya insülin direncinde artma PTDM gelişimi için suçlanmaktadır.<sup>2</sup> İmmünsupresif ajan olan takrolimus insülin sekresyonunu sağlayan geni FK506-binding protein 12 aracılığı ile inhibe ederek PTDM'ye zemin oluşturmaktadır.<sup>3</sup> Yapılan çalışmalarda takrolimus tedavisinin kesilmesinden sonra diyabetin geri dönüşümlü olabildiği kanıtlanmıştır. PTDM patogenezinde immünsüpresyonun

yanında yaş, obezite, ailede diyabet öyküsü, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, insan lökosit antijen sistemi (HLA) kökenli bir duyarlılık ve donöre bağlı bazı faktörler de suçlanmaktadır.<sup>4</sup> Nakil sonrası dönemde hipergliseminin yanında diyabetik ketoasidoz (DKA) daha sık olmak üzere hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) gibi hiperglisemik acil tabloları ile prezentasyon seyrek olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Nakil sonrası dönemde gelişen HHD ile ilgili literatürde veri sınırlıdır. Bu olgu sunumunda, renal transplantasyon sonrası takrolimus başlanan ve takrolimus toksisitesine bağlı olarak HHD ile prezente olan bir PTDM olgusu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Esansiyel hipertansiyon ve kronik böbrek yetmezliği dışında bilinen sistemik hastalığı olmayan 50 yaşındaki kadın hastaya hastanemizin transplantasyon ünitesinde kardeşinden böbrek nakli yapıldı. Panel reaktif antikor pozitifliği nedeniyle nakil öncesi gün ve nakilden iki gün sonrasında toplam 1040 mg anti-timosit globulin (ATG) ve üç defa 500 mg pulse steroid uygulandı. Bu esnada bakılan açlık kan şekeri düzeyleri 80-99 mg/dL arasında, tokluk kan şekeri düzeyleri de <140 mg/dL seyretti. Daha önceden bilinen bir diyabet öyküsü olmayan hastanın ailesinde de diyabet öyküsü olmadığı öğrenildi. Nakil öncesi dönemde bakılan HbA1c değeri 5,7 olarak saptandı. Hastaya nakil öncesi dönemde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmamış. Anti-HCV antikorunu negatif, anti sitomegalovirüs (CMV) IgM(-), IgG (+) olarak raporlanmıştı. Nakil sonrası dönemde immünsupresif tedavi olarak takrolimus 3x15 mg, prednizolon 2x10 mg, mikofenolat mofetil 2x1000 mg başlanarak ve kontrole çağrılarak taburcu edildi. Nakilden üç hafta sonra kontrol amaçlı başvurduğunda hastanın letarjik olduğu ve bir süredir ağız kuruluğu olduğu öğrenildi. Muayenesinde tremor yoktu. Yapılan tetkiklerinde kan şekeri 826 mg/dL, serum osmolalitesi 328 mOsm/kg olarak saptandı. İdrarda keton saptanmadı. Hastanın diğer kan tetkiklerinde kan üre azotu 49 mg/dL, kreatinin 1,72 mg/dL, ürik asit 9,2 mg/dL, sodyum 133 mEq/L, potasyum 5,5 mg/dL ve hemoglobin 13,1 g/dL olarak saptandı. Hastanın hastaneye yatış anındaki laboratuvar tetkikleri Tablo 1'de görülmektedir. Hastanın takrolimus ilaç düzeyi 26 ng/mL (5-20) olarak saptanarak toksik düzeyde ol-

duğu anlaşıldı. Hasta HHD tanısıyla hastaneye yatırıldı. İntravenöz hidrasyon ve insülin infüzyon tedavisi sonrası intensif insülin tedavisine geçildi. Hidrasyon sonrası kreatinin düzeyi 0,6 mg/dL'ye kadar geriledi. Takrolimus kesilerek yerine siklosporin-A 250 mg/gün başlandı. Dörtlü insülin tedavisiyle taburcu edilen hastanın takibinde insülin dozları 6. ayda %50 azaltıldı ancak hâlen daha düşük dozda dörtlü insülin tedavisine devam ediyor.

## TARTIŞMA

Nakil sonrası sık rastlanan bir komplikasyon olan PTDM çok seyrek olarak DKA veya HHD gibi bir hiperglisemik acil tablosunda prezente olabilir. PTDM patogeneğinde insülin direncinde artma veya insülin sekresyonunda azalma suçlanmaktadır. PTDM'nin mikrovasküler komplikasyonların gelişme riskini ve sepsise yatkınlığı arttırdığı, en önemlisi greftin rejeksiyonunu hızlandırdığı belirtilmiştir.<sup>6</sup> Yapılan geniş kapasiteli bir çalışmada 12 yıllık süre içerisinde PTDM olan kişilerde greft rejeksiyonunun 3,72 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

**TABLO 1:** Hastaneye yatış anında olgunun laboratuvar değerleri.

Hemoglobin-13,1 g/dL
Lökosit-11,5 bin/ $\mu$ L
Trombosit-266 K/ $\mu$ L
GGT-94 U/L
BUN-49 mg/dL
Kreatinin-1,72 mg/dL
Ürik asit-9,2 mg/dL
Glukoz:826 mg/dL
Serum Osmolalitesi: 328 mOsm/kg
Sodyum-133 mmol/L
Potasyum-5,5 mmol/L
Kalsiyum-11,1 mg/dL
Fosfor-2,9 mg/dL
HDL-Kolesterol-37 mg/dL
LDL-Kolesterol-104 mg/dL
Trigliserid-206 mg/dL
Total Protein-7,4 g/dL
Albumin-4,5 g/dL
AST-15 U/L
ALT-20 U/L
ALP (Alkalen Fosfataz)-196 U/L
Total Kolesterol-194 mg/dL

Takrolimus, immün rejeksiyonun önlenmesinde çok etkili bir ajan olmasına rağmen nakil sonrası PTDM gelişimi nedeniyle sıkça diğer immünsüpresiflerle değiştirilmektedir.<sup>7</sup> Bir derlemede takrolimus ve siklosporinin diyabetojenik etkileri irdelenmiştir. Nakil sonrası ilk üç hafta içinde takrolimusun siklosporine nazaran daha diyabetojenik olduğu belirtilmiş ve üçüncü haftadan sonra tedavi değişikliğinin PTDM'yi önlemede anlamlı olmadığı söylenmiştir.<sup>8</sup> Bizim hastamızda da bununla paralel olarak takrolimus ile yapılan immünsüpresyondan üç hafta sonra PTDM gelişmiştir. Takibinde immünsüpresif tedavi siklosporin ile değiştirilmiştir.

Kortikosteroid kullanımının insülin direncini anlamlı olarak arttırdığı ve nakil sonrası steroid dozunun azaltılmasının PTDM gelişimini azalttığı bildirilmiştir. İmmünsüpresif dozu azaltılan kimi hastalarda insülin gereksinimi tamamen ortadan kalkarken, kimi hastalarda ise insülin gereksinimi takipte azalmamıştır. Bizim hastamızda ilaç tedavisi değişikliğinden sonra yapılan kontrollerde insülin ihtiyaçları 6 ay içerisinde %50 civarında azalma göstermiştir. Takrolimus dozu %30 kadar azalan hastalarda insülin sekresyonunda 2 yıl içinde yaklaşık %24 oranında bir artış saptanmıştır.<sup>8</sup> Bizim olgumuzda insülin ihtiyacının tamamen kaybolmamasının nedeni hastaya nakil öncesi dönemde uygulanan ATG tedavisinin ve almakta olduğu glukokortikoid tedavinin ve siklosporin-A'nın diyabetojenik katkıları olabilir.

Kullanılan klasik immünsüpresiflere ek olarak, nakil öncesi ve sonrasında kullanılan ATG ve antilenfosit globulin (ALG) de akut hiperglisemiyi ve PTDM gelişimini tetikleyebilir.<sup>9</sup> Nakil sonrası gelişen HHD prevalansına ait olarak yapılan daha ön-

ceki bir araştırmada HHD sıklığı %0,4 olarak saptanmıştır.<sup>10</sup> Abbott ve ark., 39 628 renal transplant olgusunu retrospektif olarak incelemişler. Bu çalışmada, HHD insidansı daha önce diyabet olan hastalarda 2,7/1000 hasta yıl ve diyabet öyküsü olmayanlarda 1,1/1000 hasta yıl olarak raporlanmıştır.<sup>5</sup> Yine bu çalışmada, Afrikalı Amerikalılar, kadavradan nakil olanlar, genç yaşta nakil olanlar (33-44 yaş vs >55 yaş), yakın geçmişte nakil olanlar ve takrolimus kullananlar (takrolimus vs siklosporin) hem DKA hem de HHD gelişme olasılıkları artmış bulunmuştur.<sup>5</sup> Bizim olgumuz canlı vericiden nakil olmuş olup, yaş grubu belirtilen çalışmadaki riskli grup içerisinde değildir.

HCV ve CMV enfeksiyonlarının da PTDM patogenezinde rol oynadıkları bildirilmiştir.<sup>11</sup> Nakil öncesi dönemde anti-HCV (-) olup anti-CMV IgM (-) ve IgG (+) olduğundan bizim olgumuzda PTDM gelişimi bu faktörlere bağlanamadı. Hastamıza nakil öncesi dönemde OGTT yapılmadığından bu dönemde de var olan glukoz tolerans bozukluğu ekarte edilemedi.

Sonuç olarak, hedef ilaç düzeyleri sağlandığında bile takrolimus ile sağlanan immünsüpresyonda PTDM gelişme riski diğer immünsüpresiflere göre daha fazladır. Toksik dozda PTDM gelişimi de bu yüzden şaşırtıcı değildir. Sirolimus PTDM gelişme riskini arttırmadığı için nakil öncesi diyabet riski olan ve nakil sonrası PTDM gelişen hastalarda kullanılması daha uygun olabilir. Hastaların nakil sonrası verilen immünsüpresif tedavinin doz ayarlamasının iyi yapılması ve sonrasında aralıklı olarak PTDM açısından taranması gerekmektedir. Bununla beraber hastaların hiperglisemik acil tablosu (HHD veya DKA) ile başvurabilecekleri de bilinmesi gereken bir husustur.

## KAYNAKLAR

- Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, Holmes JH, Rowlands DT Jr, Waddell WR. Factors in successful renal transplantation. *Surgery* 1964;56:296-318.
- Ostenson CG. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand* 2001;171(3):241-7.
- Tamura K, Fujimura T, Tsutsumi T, Nakamura K, Ogawa T, Atumaru C, et al. Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell. *Transplantation* 1995;59(11):1606-13.
- Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Burke G, Miller J. Posttransplant hyperglycemia. Increased incidence in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplantation* 1989;47(2):278-81.
- Abbott KC, Bernet VJ, Agodoa LY, Yuan CM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States. *BMC Endocr Disord* 2003;3(1):1.
- Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65(3):380-4.
- Panz VR, Bonegio R, Raal FJ, Maher H, Hsu HC, Joffe BI. Diabetogenic effect of tacrolimus in South African patients undergoing kidney transplantation. *Transplantation* 2002;73(4): 587-90.
- van Hooff JP, Christiaans MH, van Duijnhoven EM. Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 6):vi8-vi12.
- von Kiparski A, Frei D, Uhlschmid G, Largiadèr F, Binswanger U. Post-transplant diabetes mellitus in renal allograft recipients: a matched-pair control study. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5(3):220-5.
- Lampe EW 2nd, Ruiz JO, Simmons RL, Najarian JS. Hyperglycemic nonketotic coma after renal transplantation. *Am J Surg* 1974;127(3): 342-4.
- Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. *Diabetes Care* 2012;35(1):181-8.