

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTLIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

PEDİATRİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNDA
ORAL SİKLOSPORİN KULLANIMI, 0. VE 2. SAAT DÜZEYLERİ

Dr. Yasemin IŞIK BALCI

Yan Dal Uzmanlık Tezi

ANKARA

2007

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTLIKLARI ANABİLİM DALI
PEDİATRİK HEMATOLOJİ ÜNİTESİ

PEDİATRİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONUNDA
ORAL SİKLOSPORİN KULLANIMI, 0. VE 2. SAAT DÜZEYLERİ

Dr. Yasemin IŞIK BALCI

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Duygu UÇKAN ÇETİNKAYA

ANKARA

2007

ÖZET

Dr. Yasemin Işık Balcı. Pediatrik hematopoetik kök hücre transplantasyonunda oral siklosporin kullanımı, 0. ve 2. saat düzeyleri, Ankara 2007.

Siklosporin (CsA), kalsinorin inhibisyonu yaparak immünsupresif etki göstermektedir. Organ transplantasyonu ve hematopoetik kök hücre transplantasyonunda (HKHT) kullanılan önemli ilaçlardan biridir. HKHT'un erken döneminde intravenöz (iv), beslenmenin ve mukozitin düzelmesini takiben, oral olarak da kullanılmaktadır. Metabolizması hastadan hastaya önemli değişiklikler gösterebilen CsA'nın kullanımındaki önemli bir sorun, sıklıkla ilaç etkileşimlerine yol açması ve başta renal, metabolik, hepatik, nörolojik olmak üzere ciddi toksisiteye neden olmasıdır.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda siklosporin düzey monitorizasyonu doz öncesi 0.saat (C0) değerleri ölçülerek yapılmaktadır. Ancak yan etkilerin C0 düzeyi ile ilişkisi konusunda çelişkili sonuçların olması nedeniyle hasta izleminde zorluklar ile karşılaşmaktadır. Organ transplantasyonu yapılan hastalarda oral doz alımını takiben 2.saat ölçülen CsA düzeyi (C2) izleminin, CsA toksisite ve etkinliği ile ilişkisinin C0'a göre daha anlamlı bulunması, C2 düzeyi monitorizasyonunun hasta izlemine olumlu yansımaları olmuştur. HKHT yapılan hastalarda ise çoklu ilaç kullanımı, komplike transplant süreci, absorpsiyonu etkileyen mukozit ve diğer patolojilere bağlı olarak C2 düzeyi ile ilgili çalışma yapılmasının zorluğu nedeniyle C2 düzey monitorizasyonu klinik uygulamaya girememiştir. Literatürde bu konu ile ilgili çalışma yok denecek kadar az olup, pediatrik HKHT hastalarında ise C2 düzeylerinin etkinlik, toksisite, transplantasyon sonuçları ile ilişkisi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, çocuklarda ilaç metabolizmasında erişkinlere göre önemli farklılıklar olmasından yola çıkılarak pediatrik HKHT yapılan hastalarda klinik izlem için uygun CsA düzey monitorizasyonu yönteminin belirlenmesine yönelik analizlerin yapılması hedeflenmiştir. Organ transplantasyonu yapılan hastalarda C2

düzy monitorizasyonu oral CsA alınması sırasında yapıldığından, HKHT yapılan hastalarda CsA'nın iv kullanıldığı dönem olan erken safhada değil, CsA'nın oral kullanıma geçildiği dönemde C2 düzy monitorizasyonu yapılmıştır. Bu çalışmada, HÜTF Pediatrik Kemik İliğı Transplantasyon Ünitesinde 2004-2007 yılları arasında malign ve non-malign hastalıklar nedeniyle HKHT yapılan hastalardan oral CsA kullandıkları dönemde C0 ve C2 düzy monitorizasyonu yapılan 28 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastaların, oral CsA aldıkları dönemde C0 düzeyleri ortalama 153 ng/ml (82-294), C2 düzeyleri ise 672 ng/ml (215-1229); C2/C0 oranı 4.9 (2.3-7.12), hastalara verilen CsA dozu ise 5,54 mg/kg/gün (2.1-8.8) olarak bulunmuştur. CsA'nın kan düzeyinin yan etki ve istenmeyen etkiler ile ilişkisi araştırıldığında CsA'nın beklenen renal yan etkileri ile uyumlu olarak C0 ve C2 düzeyi ile serum kreatinin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.02$), serum potasyum düzeyi arasında ise istatistiksel anlamlı negatif ilişki (sıra ile $p=0.026$, $p=0.00$) gözlenmiştir. CsA'nın 2. saat düzeyi ile serum potasyum (K) düzeyi arasında saptanan negatif ilişki ($p=0.00$) gelişiminde ise çoklu ilaç etkileşiminin rolü olabileceğı düşünölmüştür.

Çalışmada ayrıca C0 düzeyi ile hemoglobin (Hb) düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0.035$). CsA ile olan sitokin inhibisyonunun bir sonucu olarak eritrositoz gelişebileceğı düşünölmüştür.

Transplantasyonla ilişkili olaylar incelendiğinde ise akut graft versus host hastalığı (GVHH) gelişen hastalarda C0 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.013$). Bu sonuç GVHH olan hastalarda C0 düzeyine göre CsA dozunun yükseltildiğinin bir yansıması olarak değerlendirilmiştir. C0 ve C2 düzeyleri ile CsA dozlarının akut GVHH dışında transplantasyon ilişkili olaylar ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. Ayrıca 7 yaştan küçük olan hastalarda 7 yaş ve üzeri hastalara göre C2 düzeyinin düşük ($p=0.023$) olduğı bulunmuştur. Bu bulgu, CsA'nın absorpsiyon ve metabolize edilmesinde yaşa bağılı farklılıkların bir göstergesi olabileceğini düşündürdü.

Altta yatan hastalık ile CsA düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlılık saptanmasa da malign hastalıklarda C0 ve C2 düzeylerinin daha yüksek olduğu, hazırlık rejiminde busulfan alan ve klasik yoğun rejim alanlarda hafifletilmiş rejim alanlara kıyasla özellikle C0 düzeylerinin daha düşük seyrettiği görülmüş ve CsA'nın hızlı metabolize edildiği düşünülmüştür.

Siklosporinin istenmeyen etkileri (hipertrikozis, gingival hipertrofi ve jinekomasti) ile C0 ve C2 düzeyi, C2/0 oranı ve CsA dozu ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Özet olarak; pediatrik HKHT yapılan hastalarda oral CsA kullanılan dönemde C0 ve C2 düzeyleri ve CsA dozunun etkilerinin incelendiği bu çalışmada C0 ve özellikle C2 düzeyinin serum kreatinin, potasyum değeri ile arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Hipertrikozis, gingival hipertrofi, jinekomasti gibi CsA'nın istenmeyen etkilerinin ise CsA düzeyi ile korelasyonu saptanmamış, bu bulgunun farklı dokulardaki CsA reseptör farklılıkları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu ön çalışma ile C0 ve C2 düzey monitorizasyonun CsA'nın metabolik, renal, etkilerinin izlenmesinde yararlı olacağı, yaşa bağlı olarak CsA absorpsiyon ve metabolizmada farklılıklar olabileceği ve bunun da özellikle 2. saat düzeyine yansıyabileceği gösterilmiş, CsA'nın diğer istenmeyen etkilerinin kan düzeylerinden bağımsız olarak gelişebileceği dikkat çekmiştir. Hasta sayısının artması ile istatistiksel olarak daha anlamlı verilere ulaşılması halinde C2 düzey tayininde oral CsA kullanılan dönemde HKHT'ü yapılan hastaların izlemine pozitif katkı sağlayacağı öngörülmektedir.

SUMMARY

Dr. Yasemin Işık Balcı, Oral cyclosporine usage in pediatric hematopoietic stem cell transplantation, the monitorization of cyclosporine through levels (C0) and second levels (C2).

Cyclosporine (CsA) is one of the most critical immunosuppressive agents commonly used in the organ and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) setting. Besides the immunosuppressive effect by calcineurin inhibition, cyclosporine causes several drug interactions; and renal, hepatic, neurological toxicity. Cyclosporine is administered intravenously in the early HSCT period and taken orally after recovery of oral intake and mucosal inflammation. There are significant differences in CsA metabolism among different individuals. Although monitorization of CsA trough levels (C0) is frequently done in HSCT patients its benefit in clinical practice is limited and there are inconsistent findings in literature. On the other hand monitorization of C2 levels, 2 hour post oral dose, has gained attention in organ transplantation patients due to better correlation of C2 levels with efficacy and toxicity of the drug. C2 monitorization is not performed in HSCT patients except for two studies in literature. The correlation of C2 levels with transplantation results, toxicity and efficacy in pediatric HSCT patients have not been studied yet.

In this study, it is aimed to establish a process, oriented to determine the optional monitorisation method for the clinical follow-up in pediatric HSCT patients, by keeping in mind the concept that the drug metabolism in children differs enormously when compared to adults. For this purpose, data on 28 patients, who underwent HSCT, for malignant and non-malignant diseases at Hacettepe University School of Medicine Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit between March 2004 and May 2007 and had C0, C2 monitorization while on oral CsA, were analyzed retrospectively.

The mean C0 level of patients during oral CsA period was 153 ng/ml (82 – 294 ng/ml) and C2 level was 672 ng/ml (215 – 1229 ng / ml) ; C2/C0 was 4.9 (2.3 – 7.12). The mean CsA dose was found to be 5.54 mg/kg/day (2.1-8.8). There was a

statistically significant negative correlation between CsA doses and C0 levels ($p < 0.05$), which was a reflection of dose changes made according to C0 levels. A statistically significant positive correlation was detected between serum creatinin and C0 and C2 levels (respectively $p = 0.038$, $p = 0.02$) and a significant negative correlation was present between serum K (potassium) and C0, C2 levels (respectively $p = 0.026$, $P = 0.00$). In addition, a statistically significant positive correlation was determined between Hb and C0 levels values.

C0 levels were found to be significantly higher in patients with Graft Versus Host Disease (GVHD) patients ($p = 0.013$) which was attributed to CsA dose increments according to C0 levels. Additionally, C2 levels were found to be lower under 7 years of age when compared to patients above 7 years of age ($p = 0.023$) as a reflection of variation in absorption and metabolism.

Even no statistical significance was determined, the C0 and C2 levels were found to be higher in malignant diseases, and C0 levels were lower in patients receiving myeloablative regimens and in those who received busulfan ($p > 0.05$). No relationship was found between hypertrichosis, gingival hypertrophy and gynecomasty with C0 and C2 levels and C2/C0 ratio.

As a result, the effects of C0, C2 levels and CsA doses during oral CsA intake were analyzed and a significant relationship was determined between C2 level and serum creatinine, potassium values and patients age.

In light of the present data C2 levels could be accepted as useful markers in clinical follow-up of HSCT patients in monitoring renal and metabolic complications. If supporting data in a larger number of patients is reached it is hoped that C2 level monitoring would contribute positively to patient follow-up in HSCT practice.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu	4
2.1.1. Hazırlık rejimi.....	5
2.1.2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonunun immünolojik etkileri.....	6
2.1.3. Graft versus host profilaksisi	7
2.1.4. Hasta-verici doku uyumu	8
2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları.....	8
2.2.1. Erken komplikasyonlar	8
2.2.2. Geç komplikasyonlar	9
2.3. Graft Versus Host Hastalığı.....	10
2.3.1. Akut graft versus host hastalığı.....	10
2.3.2. Kronik graft versus host hastalığı	14
2.3.3. Graft versus host hastalığı profilaksisi.....	15
2.3.3.1. In vitro profilaksi.....	15
2.3.3.2. In vivo profilaksi	16
2.3.4. Graft versus host hastalığı tedavisi	18
2.4. Siklosporin.....	19
2.4.1. Etki mekanizması	20
2.4.2. Siklosporinin metabolizması.....	22
2.4.3. Böbrek metabolizması	24
2.4.4. Farmakoloji	25

2.4.5. Siklosporin ve ilaç etkileşimleri.....	25
2.4.6. Siklosporinin klinikte kullanım alanları	28
2.4.7. Yan etkileri.....	29
2.4.7.1. Ciddi yan etkiler	29
2.4.7.2. Metabolik etkiler.....	31
2.4.7.3. İstenmeyen etkiler.....	32
2.4.8. Siklosporin monitorizasyonu	34
2.4.9. Siklosporin metabolizmasını etkileyen etnik ve kişisel farklılıklar	35
3. MATERYAL METOD	37
3.1. İstatistiksel Analiz.....	41
4. SONUÇLAR - BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇLAR VE ÖZET	63
7. KAYNAKLAR	66

KISALTMALAR

HKHT	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
CsA	Siklosporin
G-CSF	Granülosit Koloni Stimule Edici Faktör
HLA	Human Lökosit Antijen
TVI	Total Vücut Işınlanması
ATG	Antitimosit Globulin
GVHH	“Graft Versus Host” Hastalığı
GVL	“Graft Versus Leukemia”
CMV	“ <i>Cytomegalo Virus</i> ”
PCP	“ <i>Pnömosistis Jiroveci Pnömonisi</i> ”
MHC	Major Histokompatibilite Antijen
TH-1	T Helper-1
APC	Antijen Sunan Hücre
TNF	“Tümör Nekrozis Faktör”
IL	İnterlökin
ECP	Ekstrakorporeal Fotoferez
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
KC	Karaciğer
P-gp	P- Glikoprotein
EBMT	European Bone Marrow Transplantation
NFAT1	Aktive T Hücre Nükleer Faktör 1
AUC	“Area Under Curve”
RIA	Radyoimmün Assay
GFH	Glomeruler Filtrasyon Hızı
iv	İntravenöz
C0	Siklosporin 0. saat düzeyi
C2	Siklosporin 2. saat düzeyi
C2/0	Siklosporin 2. saat düzeyinin 0. saat düzeyine oranı
VOH	Veno-Okluzif Hastalık

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Graft Versus Host Hastalığı fizyopatolojisi	12
Şekil 2.2. Siklosporinin farmakolojik yapısı.....	20
Şekil 2.3- Siklosporinin etki mekanizması	21
Şekil 4.4. C0 ile CsA doz arasındaki ilişki.....	48

TABLOLAR

Tablo 2.1. Akut GVHH Klinik Sınıflaması (Glucksberg Sınıflaması)	11
Tablo 2.2. Siklosporin ile etkileşen ilaçlar	27
Tablo 2.3. Siklosporin- İlaç etkileşimleri	27
Tablo 3.4. Hastaların demografik ve HKHT ile ilgili özellikleri.....	40
Tablo 4.5. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalama düzeyleri	42
Tablo 4.6. C0, C2 düzeyi ve C2/0 oranıyla biyokimyasal parametreler ve engraftman günü arasındaki ilişki	43
Tablo 4.7. C0, C2 ve C2/0 oranının hipertrikozis, gingival hipertrofi, jinekomasti ile ilişkisi	44
Tablo 4.8. Hemoglobin, beyazküre, trombosit düzeylerinin C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranıyla ilişkisi.....	45
Tablo 4.9. Ortalama hemoglobin, beyazküre, trombosit düzeyleri.....	45
Tablo 4.10. Ortalama C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranı.....	46
Tablo 4.11. Siklosporin dozunun C0, C2 düzeyi C2/0 oranı, yaş, cinsiyet ve komplikasyonlar ile ilişkisi	47
Tablo 4.12. C0, C2, C2/0 oranı ile yaş, cinsiyet, hastalık türü, hazırlık rejimi ve komplikasyonlar ile ilişkisi	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Siklosporin (CsA), allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)'nin en ciddi komplikasyonlarından biri olan graft versus host hastalığı (GVHH)'nin önlenmesi/ tedavisi amacıyla çok yaygın olarak kullanılan ve kalsinorin inhibisyonu yoluyla T lenfositlerin aktivasyon, proliferasyonunu inhibe eden immünsupresif bir ilaçtır. Hazırlık rejiminin sonunda kök hücre ürünü infüzyonundan 1-2 gün önce intravenöz (iv) olarak başlanır ve daha sonra oral alıma geçilerek yaklaşık 6 ay kadar kullanılır (1). GVHH gelişen hastalarda ise CsA kullanım süresi çok daha uzamaktadır. Siklosporinin etkin immünsupresyon sağlayacak düzeyleri ile toksik düzeyleri net olarak belirlenememiştir. Tedavi aralığının dar olması, hepatik metabolizma nedeniyle, özellikle HKHT hastalarında çoklu ilaç etkileşimlerine girmesi, metabolizmasında yaşa, ırka bağlı değişiklikler olması ve çeşitli genetik polimorfizmlerden etkilenmesi nedeniyle standard dozlar kullanılsa da etkinlik ve toksisitesinde önemli derecede kişisel farklılıklar görülmektedir (2-4). İlaç dozunda veya diğer ilaçların başlanması, kesilmesini takip eden zaman dilimlerinde ilaç düzeylerinde olan minimal oynamalar, GVHH'nin başlaması veya progresyonuna yol açabilmektedir. Hatta hastalarda oral alımın azalması, kusma, ishal hallerinde emilim ve metabolizmanın etkilenmesine bağlı olarak GVHH gelişebilmektedir. İlaç dozları her ne kadar, zamanında ve dikkatli bir şekilde verilse de kan düzeylerinin takibi yapılmadan izlemde sorunlarla karşılaşılabilir. GVHH önlemeye veya kontrol altına almaya yönelik yüksek dozlarda verilmesi halinde ise başta renal, hepatik, metabolik ve santral sinir sistemi toksisitesi olmak üzere ciddi komplikasyonlarla karşılaşmaktadır (5,6).

Siklosporin kan düzeyleri, klasik olarak 0. saatte veya eşik değer olarak bakılmaktadır. HKHT'nun erken dönemlerinde ilaç iv yolla verilmekte olup iv infüzyon veya 12 saat ara ile 2 dozda CsA alan hastalarda doz öncesi 0. saat (C0) düzeyleri bakılarak kan düzeyleri 200-250ng/ml değerlerde tutulmaya çalışılmaktadır. Hedef C0 düzeyleri konusunda bir fikir birliği olmadığı gibi birçok çalışmada C0 düzeylerinden bağımsız olarak yan etkiler gözlemlendiği, ilacın C0 düzeyleri ile etkinlik, toksisite değerlendirmesi yapılmasının doğru olmadığı

şeklinde görüşler bildirilmiştir (7,8). Bu nedenle organ transplantasyon hastalarında ilacın verilmesinden 2 saat sonra kan düzeylerine bakılmaya başlanmış, 2.saat (C2) düzeyleri takibinin (pik değerler) akut rejeksiyon insidansını düşürdüğü bildirilmiştir. Renal transplantasyonlarda C2 pik konsantrasyonunun 800-2285 mcg/L olması ile %70-80 oranında kalsinorin inhibisyonu ve T lenfositlerden maksimal düzeyde IL-2 supresyonu elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca, özellikle C2 düzeylerinin ilacın nefrotoksisitesi ile ilişkili olacağı da öne sürülmüştür(9). Halen, organ transplantasyonlarında yaygın olarak C2 monitorizasyonuna göre ilaç dozu ayarlamaları yapılmaktadır. HKHT hastalarında ise CsA kan düzey monitorizasyonu klasik olarak C0 üzerinden yapılmaktadır. Bunda, HKHT`da ilk 2-3 haftalık dönemde CsA`nın iv olarak kullanımının etkisi olsa da sonrasında yaklaşık 3-6 aylık oral CsA kullanılan döneme ait C2 düzeyleri araştırılması yapılmamıştır. Çok yakın zamanda erişkinlerde yapılan bir çalışmada, HKHT hastalarında C2 konsantrasyonunun hastalar arasında büyük farklılıklar gösterdiği ve GVHH ile korelasyon saptanmadığı bildirilmiştir (10). Yine son zamanlarda yapılan bir başka çalışmada ise günlük 3mg/kg iv dozda CsA verilen HKHT hastalarında kullanımın C2`nin etkin immüsupresif konsantrasyon olduğu ileri sürülen 800mcg/L değerlere ulaşmayı sağladığını bildirmişlerdir (11). Literatürde HKHT hastalarında C2 düzeyleri ile ilgili başka çalışmaya rastlanmamış; pediatrik HKHT hastalarında ise C2 düzeyleri incelenmemiştir. Küçük yaşta CsA klirensinin fazla olması nedeniyle C0 konsantrasyonunun daha düşük seyrettiği bildirilmiştir. CsA pik konsantrasyonunda, dolayısıyla C2 düzeylerinde de, yaşa bağlı olarak CsA`nın gastrointestinal emilim ve hepatik metabolizmasındaki değişiklikler sonucu farklılıklar beklenmektedir (1,12). HKHT hastalarında toksisite ile sıklıkla karşılaşıldığından C2 pik düzeylerinin toksisite önlenmesinde de yararlı olacağı düşünülmüştür.

Amaç:

Bu çalışmada, çocuklarda ilaç metabolizmasında erişkinlere göre önemli farklılıklar olmasından yola çıkılarak, pediatrik HKHT hastalarında klinik izlem için uygun monitorizasyon yönteminin belirlenmesine yönelik analizler yapılması

planlanmıştır.

Çalışmanın birinci amacı; allojenik HKHT yapılan ve oral CsA kullanmakta olan pediatrik hastalarda C0 ve C2 konsantrasyonlarının, C2/0 oranının analizi; bu düzeylerin birbiri ile, hastalara verilen CsA dozu (mg/kg olarak), çeşitli biyokimyasal parametreler ve hasta ve transplantasyona ait faktörler ile ilişkisinin incelenmesidir. Çalışmanın ikinci amacı ise GVHH ve diğeri transplantasyon komplikasyonlarının C0, C2 düzeyleri, C2/0 oranı ve CsA dozu ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu, malign veya non-malign hastalığı olan hastaya sağlıklı vericiden kemik iliği, kordon kanı veya granulosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ile mobilize periferik kan hematopoetik kök hücrelerinin verilmesi ile hastanın immün ve hematopoetik hücrelerinin yerini verici kökenli hücrelerin almasıdır. Hematolojik hastalıklar, immün yetmezlikler ve lösemilerde amaç, patolojik immüno-hematopoezin eradike edilmesi iken diğer non-malign hastalıklarda verici kökenli hücrelerden salınan solubl faktör ve enzimlerin eksik olan faktörü yerine koyması ya da hasarlı hücrenin rejenerasyonuna katkıda bulunması hedeflenir. Hematopoetik kök hücre, kendini yenileme, prolifer ve diferansiye olma kapasitesi sayesinde hematopoetik sistemi ortadan kaldırılmış olan hastada hayat boyu verici orijinli sağlıklı hematopoez sağlayabilir. Başarılı bir transplantasyon sonrası HKHT yapılan hasta, hematopoetik hücreleri verici orijinli olan kimerik bir organizma haline gelir (13-15).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, verici ile hastanın doku grupları (HLA) uyumunun tam olması halinde bile, morbidite ve mortalitesi yüksek bir işlemdir. Verici kökenli sağlıklı immüno-hematopoeze ulaşmak için, ağır kombine immün yetmezliklerin bir bölümü dışında, tüm HKHT hastalarına, yüksek dozlarda kemoterapi ve/veya radyoterapi içeren hazırlık rejimleri verilmesi gerekmektedir. Bu rejim sonucu gelişebilecek toksisite, ağır pansitopeniye eşlik eden enfeksiyon, kanama gibi hayati risk taşıyan komplikasyonların önlenmesi amacıyla transfüzyon ve ilaçlardan oluşan destek tedaviler verilmekte; bu yaklaşımlar bir taraftan HKHT işleminin gerçekleşmesine olanak sağlarken diğer taraftan ilaç etkileşimleri nedeniyle artan toksisite, graft reddi, relaps gibi sorunlarla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, eş zamanlı çok sayıda ilaç kullanmakta, endotel hasarı, oksidatif hasar, mukozit gibi problemler yaşamakta olan hastaların çok yakından izlenmesi, laboratuvar değerlerinin günlük, bazen günde birkaç kez monitorizasyonu gerekmektedir (16-18). Tedavilerin, ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurularak, ilaç düzeyleri monitorizasyonu yapılarak ve gereğinde kişiye özel farklılıklar

dikkate alınarak ayarlanması gerekmektedir. Çoklu ilaç etkileşimleri açısından önemli sorun oluşturan ilaçların başında ise HKHT hastalarının hemen tamamında kullanılmakta olan CsA gelmektedir. Kullanımının hayati önemi olup aynı zamanda hayatı tehdit eden komplikasyonlara da yol açabilen bu ilaç, allojenik KHKT hastalarında görülen GVHH önlemek amacıyla hastalara hematopoetik kök hücre (HKH) ürününü vermeden 1 gün önce (-1.gün) verici kökenli T lenfositlerin aktivasyonunu önlemek amacıyla verilmekte ve 3 -6 ay boyunca kullanılmaktadır. HHKT hastası takibinde kritik önemi olan CsA dozlarının ayarlanmasında günümüzde birçok merkezde CsA kan düzeyleri monitorizasyonu yapılmakta olsa da ilacın immün supresyon sağlamada etkin düzeyi ile non-toksik düzeylerini dengelemede zorlukla karşılaşmaktadır (19,20).

2.1.1. Hazırlık rejimi

Allojenik HKHT hastalarında kullanılan hazırlık rejimi myeloablatif ve immünosupresif kemo ve/veya radyoterapileri içermektedir. Myeloablatif tedaviler, hastaya ait hematopoezin eradikasyonunu sağlayarak verici hücrelerine kemik iliğinde yer açmak, ya da patolojik olan malign (ör.lösemi) veya non-malign (ör.talasemi) hematopoetik hücreleri ortadan kaldırmak için verilirken, verici hücrelerinin reddini önlemek için hastaya yoğun immünosupresif ilaçlar verilmesi gerekmektedir. Hazırlık rejimi denilen bu yoğun tedaviler, hastaya verici kök hücreleri verilmeden önce verilmekte; hastalığa göre değişmek üzere 5-10 gün sürmektedir. Hazırlık rejimi başlangıcı ile birlikte hastalara destek tedaviler de başlanmaktadır. Hematopoetik kök hücreler hazırlık rejimi bitiminden 1 gün sonra verilerek kemo/radyoterapinin verici hücrelerini olumsuz etkilemesi önlenmektedir. Hazırlık rejimi tamamlanmış olan hasta pansitopeniye girer ve aldığı yoğun immünosupresif tedavi sayesinde verilecek kök hücrelerin reddi önlenmiş olur. Hazırlık rejimi olarak kullanılan en temel rejimler: Busulfan (16mg/kg total doz) /Siklofosfamid (120-200mg/kg total doz); Total vücut ışınlaması (TVI)/ (1200cGy) olup bazen bu rejimlere eklenen ilaçlar arasında antitimosit globulin (ATG), etoposid, melfalan, sitozin arabinozid ve thiotepa yer almaktadır. Bu tedavilerden immünosupresif amaçlı olarak kullanılan siklofosfamid, ATG gibi ilaçlar hastanın immün eradikasyonunu sağlayarak

verilecek olan kök hücrelerin engraftmanına imkan sağlamakta; busulfan ve TVI ise myeloablasyon yaparak hastaya ait kök hücrenin ortadan kalkmasını, böylece verici hücrelerinin yerleşmesini sağlamaktadır. Hazırlık rejimlerinin yüksek toksisitesi nedeniyle, yoğun tedavilere alternatif olarak azaltılmış yoğunlukta rejimler geliştirilmiş ve bu rejimler HKHT'nun erken komplikasyonlarının önlenmesinde yararlı olmuşsa da HKHT sonuçlarına etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Azaltılmış yoğunlukta rejimlerde, myeloablasyonun yerine güçlendirilmiş immünsupresif tedaviler verilmektedir. Bu rejimler ile hastaya ait hematopoezin ve kemik iliğinin ilk planda eradikasyonu sağlanmasa da zaman içinde verici kökenli hücrelerin immünolojik mekanizma ile hastanın immünohematopoetik hücrelerini ortadan kaldırma yoluyla kendi engraftmanını sağlaması söz konusu olmaktadır (21-27).

2.1.2. Hematopoetik kök hücre transplantasyonunun immünolojik etkileri

Allojenik transplantasyonlarda, hasta ve verici hücreleri arasında gelişen immünolojik olayların, transplantasyon sonuçları üzerine olumlu ve olumsuz etkileri vardır. Hastalara hazırlık rejimi içinde verilen yoğun immünsupresif kemo/radyoterapiler genellikle hastanın verici hücrelerine karşı geliştireceği immünolojik reaksiyonu önlenmekte etkili olmakta, bu nedenle HKHT hastalarında graft reddine nadiren rastlanmaktadır. Kemik iliğine invitro manipulasyon yapılması (T- lenfosit deplesyonu); veya aplastik anemi, talasemi gibi sık transfüzyon gereken hastalarda gelişen allosensitizasyon sonucu graft rejeksiyonu görülebilir. Bu gibi durumlarda HKHT öncesi immünosupresyonun yoğunlaştırılması ile de başarılı engraftman sağlanır. Buna karşın, HKHT'nun belki de en ciddi komplikasyonu olan GVHH, verici kökenli immün hücrelerin (başlıca T lenfositler) hastadaki antijenik farklılıkları tanıyarak immün cevap geliştirmesi ve hastanın başlıca epitel hücreleri olmak üzere dokularını hasara uğratması sonucu gelişen tablodur. GVHH ileri evrede olduğunda ağır cilt, intestinal ve hepatik hasar ile fatal seyretmektedir. Bu nedenle, allojenik transplantasyonlarda, hazırlık rejimi yanında GVHH profilaksi rejimleri mutlaka verilmelidir (28-31).

2.1.3. Graft versus host profilaksisi

Graft versus host hastalığı profilaksisine, verici hücrelerinin hastaya infuzyonundan 1 veya 2 gün önce (-1 veya -2.gün), hazırlık rejimi bitiminde başlanır. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan en önemlisi ve en yaygın kullanılanı CsA dir. CsA yanında en sık kullanılan ikinci ilaç ise düşük doz metotreksat olup +1,+3,+6 ve +11. günlerde kullanılmaktadır. Ayrıca, diğer immünsupresif ilaçlardan prednizolon, takrolimus, mikofenolat mofetil, rapamisin, ATG da hem profilaksi hem de tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Profilaksiye rağmen ve HLA tam uyumlu vericilerin kullanılması halinde bile HKHT hastalarında GVHH'a sıklıkla rastlanmakta, halen günümüzde de başarılı bir transplantasyon işlemine en önemli engellerden biri sayılmaktadır (32-34).

Graft versus host hastalığı immünolojik olaylardan biri olup, graft versus lösemi (GVL) ise, malign hastalıklarda verici T lenfositlerinin hastadaki malign hücreleri immün reaksiyonla ortadan kaldırması yoluyla relapsların önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. GVHH ile GVL etkileri verici T lenfositlerinin savaşı sonucu görülmekte, her iki reaksiyonun da gelişim mekanizması paralellik göstermekte iken sonuçları açısından zıtlık yaşanmaktadır. GVHH hastalığı olan hastada lösemi eradikasyonu sağlanmakta ise de ağır GVHH gelişmesi halinde transplantasyon başarısını olumsuz etkilemekte, mortaliteye neden olabilmektedir. Malign hastalık veya lösemi nedeniyle HKHT yapılan hastaların takibinde ulaşılması zor hedeflerden en önemlisi hastada GVL oluşturacak düzeyde verici T lenfosit aktivasyonu ve subklinik ya da hafif bir GVHH sağlarken, ağır GVHH'a bağlı doku hasarının önüne geçmek; böylece lösemi eradikasyonu sağlanmış hastanın GVHH ile kaybını önlenmektedir. Bu konuda da GVHH profilaksisi, özellikle CsA ile, bir bakıma ince ayar yapılması, hastaya, hastalığın tanısına, evre veya ağırlık derecesine, hasta/verici arasında doku uyumu derecesine göre, hazırlık rejimi seçimi ve biliniyorsa hastanın genetik yatkınlıkları, farmakogenetiği göz önünde bulundurularak doz ayarlanması gerekmektedir. Bu faktörlerin farklılıkları sonucu olarak aynı tanı ile benzer tedaviler verilen hastalarda transplantasyon seyrinde büyük farklılıklar yaşanmakta ve pre-transplantasyon dönemde çok objektif risk skorlaması yapılmaktadır (35-38).

2.1.4. Hasta-verici doku uyumu

Graft versus host hastalığı ve greft reddi riskinin HLA uyumsuzluğu ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Komplikasyonların azaltılması için HLA tam uyumlu vericiler seçilerek ve uygun hazırlık rejimleri ile greft reddi problemi büyük ölçüde giderilmektedir. Fakat GVHH, hala önemli problem olarak devam etmektedir. Allojenik HKHT için donör olarak, doku grubu uygun kardeş veya başka aile bireyi varsa tercih edilir. İki çocuğun, anne ve babadan aynı HLA haplotiplerini alması ile HLA-A, HLA-B ve HLA-C/ DR/DQ bölgelerinde idantik olmaları (genotipik) başarılı bir transplantasyon için önemlidir. Tam uygun donör bulunamaması halinde, yine aile içi bireylerden örneğin 1-2 lokusta uygunsuzluk durumunda bile, bazı hastalıklarda başarılı engraftman sağlanabilmektedir. Doku uygunluğunun derecesi HKHT’ de morbidite ve mortaliteye etkisi olan en önemli faktör olması nedeniyle, donör seçimi son derece önemlidir. Ailede birden fazla donör bulunması halinde en ideal donör donörün yaşı, cinsiyeti, önceden hamilelik hikayesi gibi GVHH insidansına etkisi olabilecek faktörleri göz önünde bulundurarak seçilmelidir. Aile içi bireylerden HLA-uygun donör bulunamaması halinde ise kemik iliği veya kordon kanı doku bankalarından. “unrelated” akraba dışı HLA grubu uygun bireylerden kök hücre tercih edilebilir. HLA 6/6, hatta 12/12 tam uyumlu kardeş vericiler kullanılsa bile GVHH riskinin yüksek olması (%30-50) HLA lokusunda tam uyum olmasına rağmen minor antijen uyumsuzluklarına bağlanmıştır. GVHH riski erişkin hastalarda pediatrik hastalara göre daha yüksektir. Ayrıca, verici yaşının büyük olması da T lenfosit aktivasyon derecesi ile orantılı olarak GVHH riskini artırmaktadır (39-43).

2.2. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Komplikasyonları

2.2.1. Erken komplikasyonlar

Allojenik HKHT yapılan hastalarda erken dönemde intensif kemo+/- radyoterapi toksisitesine bağlı çeşitli organ sistemlerini tutan komplikasyonlar sıklıkla gözlenir. HKHT nun erken dönem mortalitesi, risk faktörleri ve transplantasyon cinsine göre, %10 ile 30 arasında değişebilir. Gelişen kemik iliği

aplazisine bağlı olarak hastalarda engraftman olana kadar kanama ve enfeksiyon riski yüksektir. Ayrıca hazırlama rejiminin yol açtığı mukozit, ishal, sıvı elektrolit dengesi bozuklukları, sıvı retansiyonu, nefro ve hepatoksisite, veno-oklüzif hastalık (VOH) veya sinuzoidal obstrüksiyon sendromu (SOS), hemorajik sistit, kardiyak veya pulmoner toksisiteye de sıklıkla rastlanır. GVHH ve oportunistik enfeksiyonlar (r. Sitomegalovirus (CMV) ve intertisiyel pnömoni) transplantasyona bağlı ölümlerin başta gelen nedenleri arasındadır. HKHT sonrası erken, ntropenik dönemde (0-30 gün arası) en sıklıkla gram negatif ve gram pozitif bakteriyel ve herpes simplex virüs enfeksiyonları (HSV) görülür. Bu dönemde ampirik kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik, antifungal, gereğinde antiviral ajanlar posttransplantasyon sepsis riskini azaltır. Nötropeni düzelmesinden sonraki akut GVHH döneminde (+30-100 gün arası) ise enfeksiyon spektrumu CMV, adenovirus, pnömosistis carinii pnömonisi (PCP), candida, aspergillus enfeksiyonları olarak değişiklik gösterir. HKHT sonrası geç dönemde +100. günden sonra (kronik GVHH dönemi) ise kapsüllü mikroorganizmalar (strep. pneumonia, hemophilus influenza), varicella zoster, PCP ve aspergillus enfeksiyonlarına daha sıklıkla rastlanır. İntertisiyel pnömoni de allojenik HKHT hastalarında mortalitesi yüksek komplikasyonların nde gelenlerindendir ve %20-40 oranında görülebilir. Venoklziv hastalık ise HKHT sonrası ilk 3 hafta içinde ağırlık artışı, hepatomegali, asit ve hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Hazırlama rejiminin toksisitesi sonucu özellikle hepatik sinüzoid ve venüllerde endotel hasarına bağlı olarak tıkanıklık gelişmesi ve intrahepatik portal hipertansiyon gelişimi ile ortaya çıkar. Erken dönemde görülen komplikasyonlar çoğunlukla endotel hasarı ve oksidatif hasar ile birliktedir (44-51).

2.2.2. Geç komplikasyonlar

Sterilite, katarakt, gelişme geriliği, pulmoner fibrozis, osteoporoz, endokrin bozukluklar, restriktif veya obstrüktif akciğer hastalığı ve sekonder malignite, HKHT hazırlama rejiminin (kemo+/- radyoterapi) ve GVHH tedavi/profilaksisini yol açabileceği yan etkiler arasındadır. Başarılı bir HKHT sonrası yaşam kalitesi genellikle iyi olmakla birlikte, özellikle yaygın kronik GVHH olan hastalarda otoimmün bulgular, kontraktürler, dermatolojik problemler, bazen de akciğer

hastalığı (bronşiolitis obliterans) nedeniyle hastaların yaşam kalitesi (Karnovski skoru) oldukça düşük olabilmektedir. Akut GVHH geçiren hastalarda kronik GVHH geliştirme riski yüksektir. Allojenik HKHT hastalarında GVHH, %50-60 oranında görülebilir. Genel olarak aşırı sitokin salınımı sonucu geliştiği kabul edilen akut GVHH'dan farklı olarak kronik GVHH'lu hastalarda daha çok otoreaktivite ve TH-2 tipi immünolojik cevap hakimdir (52-56).

2.3. Graft Versus Host Hastalığı

2.3.1. Akut graft versus host hastalığı

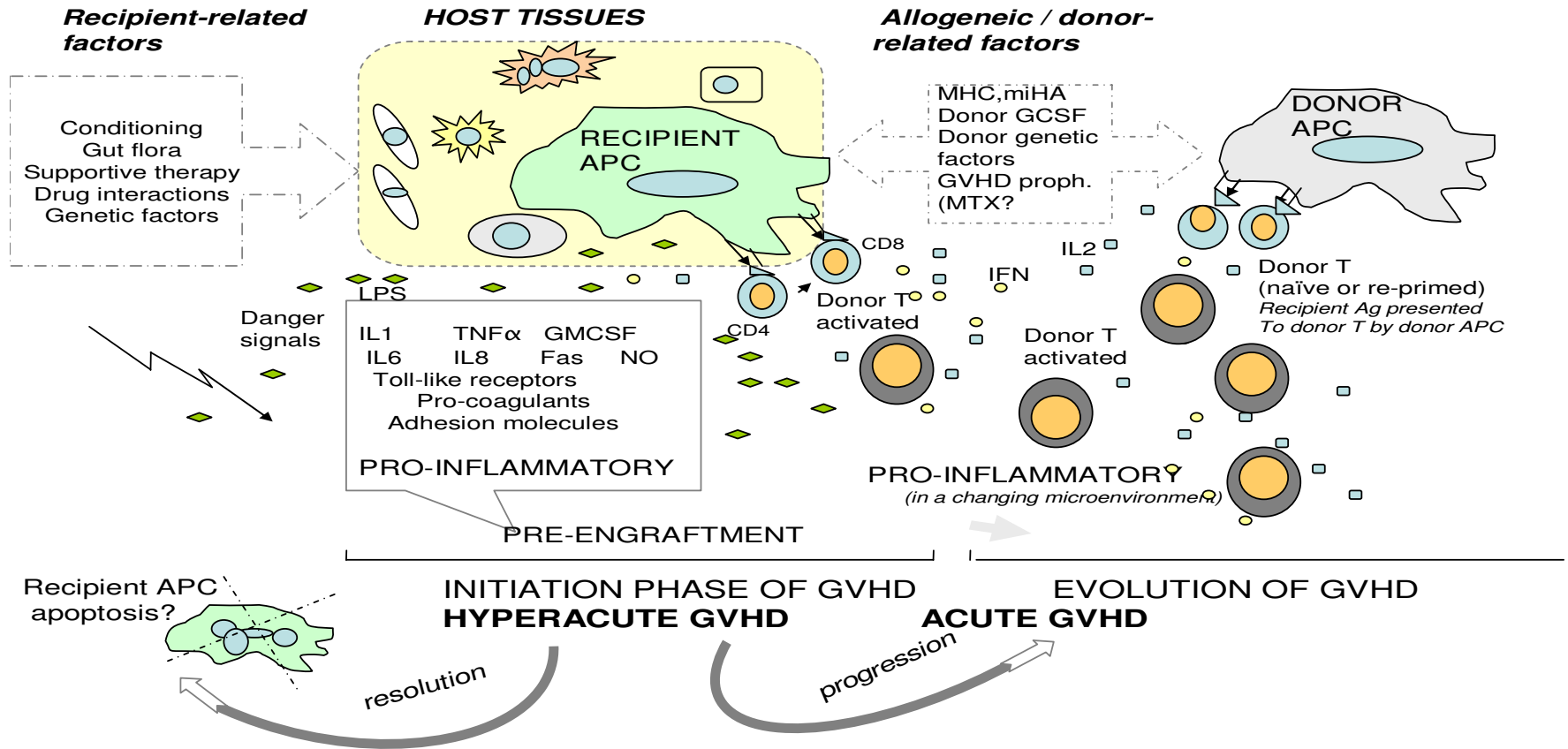
Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası ilk 100 günde ortaya çıkan GVHH'a akut, daha sonra ortaya çıkarsa kronik GVHH denir. Akut GVHH verici kökenli sitotoksik lenfositlerin hastanın hedef organ ve dokularına karşı immünolojik savaşı sonucu ortaya çıkan tabloyu ifade eder. Genellikle kemik iliği engraftmanının başladığı HKHT sonrası 3. haftada ortaya çıkar. Ağır GVHH >%90 fatal olabilmektedir. Akut GVHH'da hedef hücre epitel hücresi olup hedef dokular başlıca cilt, gastrointestinal ve karaciğerdir. Genellikle ilk olarak ciltte makulopapuler erupsiyon ile başlar, toksik epidermal nekrolizise gidebilir. Hepatik tutulumla bağlı konjuge bilirubin ve alkalen fosfataz yüksekliği ile karakterize tıkanma sarılığı tablosunun yine aynı tabloya yol açabilecek VOH, viral-toksik hepatit, ilaç veya parenteral nutrisyona bağlı kolestazdan ayrılması zor olabilir. Histopatolojik olarak safra kanalı nekrozu ve lenfosit infiltrasyonu ile karakterizedir. Gastrointestinal sistemde ise sekretuar daire, kramplar, hemorajik enterit görülebilir. Akut GVHH'dan en çok etkilenen organlara göre 1974'de geliştirilen Glucksberg skorlaması halen hastalığın şiddetini göstermede pratikte en sık kullanılan yöntemdir (Tablo 2.1). Tutulan her organ semptom ve bulguların şiddetine göre ayrı değerlendirildikten sonra bir de genel derecelendirme yapılarak prognoz hakkında fikir edinilir. Hastalığın en şiddetli şekli olan evre IV GVHH, kontrol edilemeyen immün sistem aktivasyonu sonucu gelişen epitel harabına bağlı masif sekretuar diare, hiperbilirubinemi ve ciltte yanık benzeri bir klinik tablo ile genellikle fatal seyirlidir.

Tablo 2.1. Akut GVHH Klinik Sınıflaması (Glucksberg Sınıflaması) (57)

Organa göre sınıflama			
Grade	Cilt (tutulan alan)	GİS (diare L/gün)	Karaciğer (Bilirubin mg/dl)
I	<%25	<0,5	<3
II	%25-50	<1	3-6
III	>%50	<1,5	6-15
IV	Deskuamasyon, Bül, kan kaybı	İleus, kanlı daire	>15 veya ALT/AST artışı

Graft versus host hastalığı gelişmesi için gerekli 3 şart; hasta ve verici arasında doku grubu farklılıkları olması ve hostun vericide bulunmayan doku antijenlerini eksprese etmesi, greftte immünkompetan hücreler (T lenfosit) bulunması ve hostun immünsuprese olması ya da greft hücrelerini elimine edecek efektif bir cevap oluşturmaması olarak tanımlanmıştır.

Graft versus host hastalığı patogenezi kompleks ve multifaktöryeldir. GVHH patogenezi aferent ve eferent (efektör) olmak üzere 2 yol üzerinden açıklanmaktadır. Afferent faz hastadaki farklı antijenlerin donör T lenfositleri tarafından tanınması; efferent faz ise efektör hücreler tarafından ortaya çıkarılan ve bir dizi olaylar sonucu host hasarı ile sonlanan etkinin görüldüğü safhadır. Donör T lenfositleri, antijen-prezente eden hücrelerin (APC), MHC (majör histokompatibilite kompleks) ile tanıttığı host antijenlerine karşı aktive olur. Kostimülatuar sinyaller de bu reaksiyonu güçlendirmektedir. Aktive T lenfositlerden interlökin-2 (IL-2) salgınır ve interlökin-2 reseptörü (IL-2R) eksprese olur. T lenfosit proliferasyonu olur ve T lenfositlerden salınan sitokinlerle eferent faz başlar. Bu safhada, sitotoksik lenfositler hem direkt olarak hedef hücre (host epitel hücresi) ölümüne; ayrıca indirekt yolla da sitokin salınımı ile de host hasarına yol açar. Fas/Fas ligand, perforin/granzim sistemi, TNF-alfa, monosit kaynaklı nitrik oksit salınımı artması gibi faktörlerin bu hasarda rolü olduğu gösterilmiştir. GVHH erken döneminde hasta APC`lerinin rolü varken daha sonra vericiye ait APC`ler de GVHH gelişimi ve ilerlemesine katkıda bulunur (57-62).



Şekil 2.1. Graft Versus Host Hastalığı fizyopatolojisi (62)

Graft versus host hastalığı gelişiminde donör T lenfositleri esas efektör hücreler olarak bilinmekle birlikte donör kökenli monosit, fagosit, natural killer (NK) hücrelerinin de rolü olduğu bilinmektedir. Artmış sitokin düzeyleri sonucu aktive olan hücreler ve kemoterapiye bağlı hasar gören barsaklardan endotoksin/lipopolisakkarit salınımlarının da direkt etkisi vardır. Tüm bu aktive olmuş efektör hücrelerin sitotoksitesisi ve aşırı sitokin salınımı sonucu hastada doku hasarı meydana gelir. Burada hedef hücre epitel hücresi olup özellikle cilt, gastrointestinal sistem ve karaciğerde safra kanalı epitelisi hasarı meydana gelmektedir. Akut GVHH bir sitokin fırtınası olarak tanımlanmaktadır. Burada efektör T lenfositler TH-1 (T-helper 1) tipi olup anormal inflamatuvar tablo oluşmasında etkilidir.

Akut graft versus host hastalığı, risk faktörleri arasında verici/hasta arasında histokompatibilite farklılığının fazla olması, vericinin allosensitize olması (hamilelik geçirme, kan transfüzyonu gibi nedenlerle), hasta/verici yaşının büyük olması (küçük yaşta timus fonksiyonlarının daha iyi tolerans gelişiminin daha etkili olması, donör yaşı büyüdükçe sensitizasyonun artması), hasta ve verici arasında cinsiyet farklı, (donörün kadın, hastanın erkek olması halinde hastadaki Y antijeninin donör hücrelerine yabancı olması nedeniyle anti-host reaktivite artmasına bağlı), GVHH profilaksisinin yetersiz olması, hazırlık rejiminin yoğun olması (doku hasarı, endotel zedelenmesi ve sitokin salınımının fazla olmasına bağlı), verilen greftin T lenfosit yönünden zengin olması, HKHT döneminde enfeksiyon (CMV, HSV, HHV-6, adenovirus) geçirilmesi (sitokin salınımı, immün aktivasyonun artması nedeniyle), hastalık evresinin ileri olması (ör. refrakter lösemi), genetik yatkınlık bulunması (TNF-alfa, IL-10 polimorfizmi) yer almaktadır.

Graft versus host hastalığı riskinin önceden belirlenerek profilaksi yöntemine karar verebilmek amacıyla hastalarda transplantasyon öncesi sitokin genotip belirlenmesi önerilmektedir. Yine yol göstermesi açısından, pretransplantasyon sitokin düzeyleri yüksekliği, mikst lökosit kültürü, modifiye mikst lökosit kültürü, limiting dilüsyon analizi, cilt eksplant (hasta cildi/donör lenfosit kültürü) yöntemleri kullanılmışsa da klinikte çok yaygın kullanıma girmemiş ve çok yarar sağlamamıştır. Bu tetkiklerin sitokin genotip tayini ile birlikte değerlendirilmesinin

GVHH riskinin belirlenmesinde yararlı olacağı önerilmektedir. Ancak çok detaylı analizlerin yapılmış olması durumunda bile hastaya, hastalığa, vericiye, transplantasyona, tedavilere ait faktörler önceden öngörülemeyen sonuçlarla karşılaşılabilir. Bu da HKHT hastalarının transplantasyon seyri süresince yakın monitorizasyonunu gerektirmektedir (63-69).

2.3.2.Kronik graft versus host hastalığı

Transplantasyon sonrası 100 günden sonra ortaya çıkan kronik GVHH ise akut GVHH dan farklı bir klinik tablo ile karakterize olup patogeneizde de farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Kronik GVHH`da da host dokusunda zedelenme vardır. Burada, epitel hücre yanında mezenkim zedelenmesi de olmaktadır. Fibroblast, kollajen stimülasyonu sonucu otoimmün hastalık benzeri bir tablo ortaya çıkmaktadır. Bu tabloda etken olan hücrelerin akut GVHH dan farklı olarak TH-2 tipi T lenfositler olduğu gösterilmiştir. TH-2 lenfositlerden fibroblast proliferasyonunu stimüle eder, kollajen artışı ile karakterize skleroderma benzeri bir klinik tablo meydana gelir. Burada, efektör hücre yine T lenfosit olmakla beraber bunların verici kök hücrelerinden yeni gelişen T lenfositler olduğu düşünülmektedir (70-71).

Hastanın akut GVHH geçirmiş olması, ve kemoterapi/radyoterapi gibi nedenlerle timus hasarına bağlı olarak immünolojik tolerans azalması sonucu kronik GVHH riski artmaktadır. Klinikte, kaşeksi, cilt tutulumu (%80- eritem, hiperkeratoz, deskuamasyon, depigmentasyon, likenoid ve skleroderma benzeri fibrozis) tırnak distrofisi, karaciğer tutulumu (%75), ağız mukozası değişiklikleri (%70-kuruluk, glossit, stomatit), göz (%50), Sicca sendromu (ağız ve gözde kuruluk), iskelet sistemi (polimiyozit, kontraktür), pulmoner bulgular (bronşiolitis obliterans/organize pnömoni, lenfoid interstisiyel pnömoni, pulmoner fibrozis), hematolojik anomaliler (eozinofili, trombositopeni, lenfopeni, hemolitik anemi, FVIII inhibitörü), gastrointestinal sistem bozuklukları (malabsorbsiyon striktür), serozal, vajinal tutulum, nefrotik sendrom, fibroze bağlı nörolojik bulgular (periferik nöropati) görülebilir. Kronik GVHH'da immün disfonksiyon ve immün yetersizlik sonucu otoantikorlara sıklıkla rastlanır. Kronik GVHH gelişen hastalarda morbidite ve

mortaliteye etkisi olan en önemli faktörlerden biri enfeksiyondur. Kullanılan immünosupresif tedavi, hiposplenizm ve çeşitli immün defektlere bağlı olarak enfeksiyon riskinde belirgin artış vardır (31,40,54,71).

2.3.3. Graft versus host hastalığı profilaksisi

Bu konuda ilk adım hasta / donör arasında doku uygunluğunun tam olduğu aile içi, tercihan genotipik idantik olan kardeş vericinin seçilmesidir. Akraba dışı verici seçiminde, son yıllarda moleküler testler ve yüksek rezolüsyonlu doku grubu uygunluğu olan HLA uyumu 6/6, tercihan 10/10 verici seçiminin başarı şansının artırmadaki katkısı gösterilmiş ve öyle vericilerin seçimi ile genotipik idantik transplantasyon sonuçlarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. En uygun verici seçimi yanında riski artıran faktörlerin azaltılması önemlidir (39,40). Bunlar içinde, enfeksiyonların önlenmesi (profilaktik antibiyotik, barsak sterilizasyonu, intravenöz immünoglobülin kullanımı), hazırlama rejiminin hafifletilmesi (ağır rejimler doku hasarı ve sitokin salınımını artırarak GVHH riskini artırabileceği için), hücre içeren kan ürünlerinin ışınlaması yer almaktadır (58,59). Bu önlemler yanında, GVHH profilaksisinde temel olarak 2 yöntem yer almaktadır.

2.3.3.1. In vitro profilaksi

Bu işlem, doku grubu uygunluğu olmayan, haploidantik transplantasyonlarda uygulanır. HKH ürününden T lenfositler in-vitro çeşitli yöntemlerle ayrıldıktan sonra T lenfosit deplesyonu yapılmış olan ürün hastaya verilir. T lenfositler; antikorlarla - Campath IgG/M, Soybean lektin-E rozet yöntemi, elutriasyon yöntemi veya CD-34 pozitif kök/projenitor hücre seleksiyonu yapılarak uzaklaştırılabilir. Kemik iliğinden in vitro T lenfosit deplesyonu yapılması sonucu GVHH insidansında belirgin azalma olmakla beraber engraftmanda azalma, greftteki T lenfositlerin kaybı sonucu relaps artışı (GVL etkisi kaybına bağlı) ve immün rekonstitüsyonun gecikmesi bu işlemin istenmeyen etkileridir.

2.3.3.2. In vivo profilaksi

Allojenik HKHT yapılan hemen tüm hastalarda ilaçlarla GVHH profilaksisi yapılmaktadır GVHH önlenmesi amacıyla rutin olarak kullanılan in-vivo profilaksi yöntemi, Hematopoetik kök hücre ürününün infüzyonundan önce ve sonrasında hastaya immünsupresif ilaçların verilerek ürün içinde yer alan verici T lenfositlerinin aktivasyonunun önlenmesi amacıyla kullanılır.

In-vivo GVHH profilaksisinde en sık kullanılan immünsupresif ilaç CsA`dır. Bu ilaç tek olarak veya diğer immünsupresif ajanlarla birlikte verilebilir. Kombine kullanımın GVHH`nin önlenmesinde daha etkin olduğu gösterildiği için çoğunlukla metotreksat ile birlikte verilmektedir. Metotreksatin engraftman üzerine olumsuz etkileri nedeniyle, kordon kanı transplantasyonlarında, CsA ile birlikte steroid kullanılması önerilmekte, engraftman riskinin düşük, GVHH riskinin yüksek olması beklenen HLA uyumsuz veya akraba dışı transplantasyonlarda ise ATG eklenmektedir (32,46,72,73).

Siklosporin A tedavisine; HKHT infüzyonundan 1-2 gün önce (-1 veya -2.gün) hazırlık rejimi bitiminde iv olarak genellikle 3mg/kg/gün dozunda sürekli infüzyon veya 2 doz halinde başlanmaktadır. Mukozitin ve oral alımın düzelmesi ile birlikte iv form yerine 2-3 katı dozda oral formuna geçilmekte ve taburculuk sonrası yaklaşık 3-6 ay kadar devam edilmektedir. GVHH gelişmediği takdirde CsA profilaksisi aylar içerisinde çok yavaş azaltılarak kesilmekte; verici T hücrelerinin hasta hücrelerine tolerans kazanması sağlanmaktadır. GVHH gelişen hastalarda ise CsA`ya devam edilmekte, hastalığın şiddetine göre başta steroid olmak üzere diğer immünsupresifler eklenmektedir (10,11,74).

Siklosporin doz ayarlanmasında birçok merkezde CsA kan düzeyleri takibi yapılmakta ve optimal immünsupresif etkinin görülebileceği ve toksisitenin önleneceği düzeyler ayarlanmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte doz öncesi eşik değerlerin (C0 düzeyleri) ölçümü ile komplikasyonlar ve etkinlik arasında net bir ilişki gösterilememekte ve düzeylerin takibi optimal doz ayarlanmasında çok etkili olmamaktadır.

Siklosporin alan hastalarda doz ayarlanmasındaki en önemli sorun, çok sayıda ilaç almakta olan hastalarda karşılaşılan ilaç etkileşimleridir. Ağırlıklı olarak hepatik yolla metabolize edilen CsA'nin en önemli dezavantajı çoklu ilaç etkileşimlerine girmesidir. Bu durum, özellikle iv tedavi gereği olan ve önemli komplikasyonların görüldüğü ilk 2-3 haftalık dönemde en belirgindir. Engraftman ve düzelen mukozit ile birlikte birçok ilacın kesilmesini takiben CsA düzeylerinde büyük oynamalar olmaktadır. Birçok ilacın kesilmesi ile CsA düzeylerinde artma görülürken bir kısmında ise azalma gözlenir. Ayrıca, özellikle oral kullanımda, CsA düzeyleri hastanın beslenmesi ile de çok yakından ilgilidir. Ayrıca, CsA preparatının, kapsül, solüsyon, mikroemülsiyon formunda olması (Neoral), özellikle greyfruit suyu veya E vitamini ile alınması da HKHT hastalarında çok hassas olan dengenin bozulmasında etkili olabilmekte, GVHH ortaya çıkmasına veya toksisite gözlenmesine yol açabilmektedir (1,7,8,75).

Graft versus host hastalığı profilaksisinde kullanılan metotreksat ise, daha ziyade +1,3,6 ve 11.günlerde $15\text{mg}/\text{m}^2$, $10\text{mg}/\text{m}^2$, $8\text{mg}/\text{m}^2$ dozlarda iv olarak kullanılmaktadır. Alternatif immünosupresif tedaviler içinde tacrolimus, mikofenolat mofetil (Cell cept), rapamisin (sirolimus), (ATG) ve bunların çeşitli kombinasyonları yer almaktadır. Yine GVHH önlenmesi amacıyla uygulanan yaklaşımlar içinde, monoklonal antikorlardan anti-IL2R, anti-TNF alfa, anti CD3, anti-ILIR; veya kostimulasyon blokajı (B7-1), CD40L, CD134L, FasL inhibisyonu, veya intihar (suicide) gen tedavisi de yer almaktadır. GVHH profilaksi ve tedavisinde kullanılan ilaçlar, donör T lenfositlerini aferent veya eferent safhaların değişik yerlerinde baskırlar. Siklosporin, IL2 transkripsiyonunu baskılayarak T lenfosit aktivasyonunu önler. Metotreksat ise dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yoluyla aktive T lenfosit klonal ekspansiyonun önlemektedir. Steroid ise bir taraftan kostimulasyonu azaltarak antijen tanınmasını bloke eder, diğer taraftan lenfolizis yapar, antienflamatuvar etkisi ile apoptozisi stimule eder ve IL-1 sentezini azaltarak etki eder. Takrolimus da CsA gibi IL-2 supresyonu yaparken, pürin metabolizma inhibitörü olan mikrofenolat mofetil de T ve B lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. GVHH önlenmesinde ve tedavisinde son 3-4 yılda mezenkimal kök hücre infüzyonlarının immünosupresif etkisinden yararlanılmak amacıyla ön klinik

alışmalar başlatılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (32-34,76,77).

2.3.4. Graft versus host hastalığı tedavisi

Evre 2 veya zeri GVHH hastalığı belirtileri görülmesi halinde tedavi başlanır. Malignitesi olan hastalarda verici T lenfositlerinin GVL etkisini inhibe etmemek için GVHH tedavisi konusunda daha liberal yaklaşımlar uygulanabilir. Erken evre hastalık olduğunda hasta yakından izlenerek tedaviye başlanmama veya geç başlanma yoluna gidilebilir. Ancak, GVHH'nin ağır şekline dönme riski bulunduğundan riskli bir yaklaşımdır. Non-malign hastalıklarda ise GVHH'nin GVL gibi olumlu bir etkisi beklenmediğinden hafif GVHH belirtisi halinde bile tedavi başlanmaktadır. Non-malign hastalıklarda genellikle CsA düzeylerinin de daha yüksek tutulması, böylelikle verici kaynaklı immün reaksiyonların tam anlamıyla önlenmesi önerilmektedir. Lösemilerde GVH profilaksisinde 1mg/kg/gün gibi çok düşük CsA dozları iv kullanılmışsa da bu hastalarda GVHH riskinde ve mortalitede artma olması nedeniyle bu hastalarda da, standart dozlar kullanılmaktadır (27,32,35).

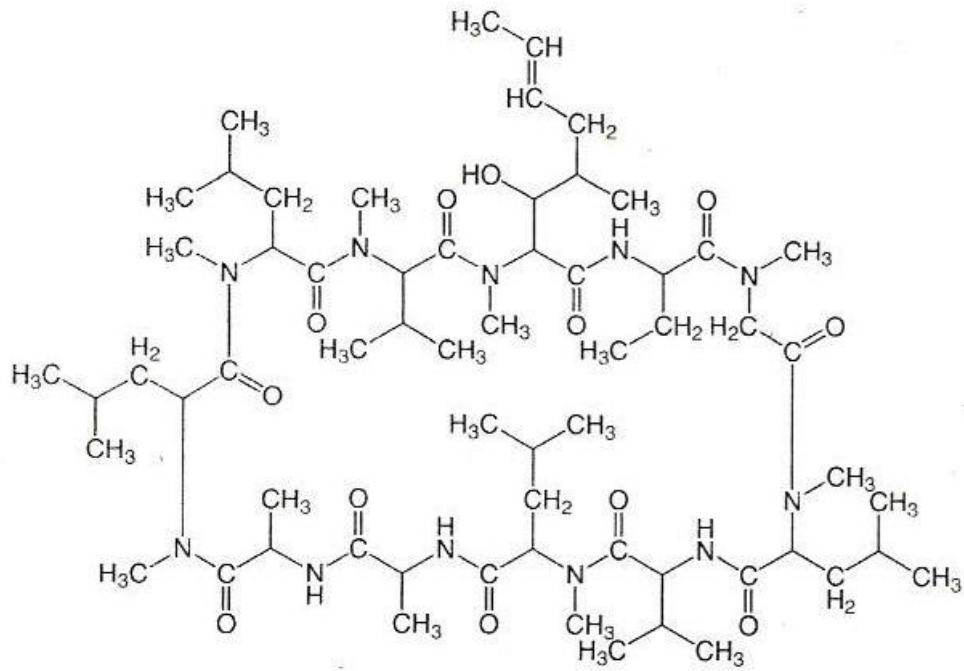
Graft versus host hastalığı gelişen hastada CsA düzeylerini hedeflenen düzeyde tutmayı sağlayacak dozda CsA intravenöz olarak verilir. Klinik ve laboratuvar değerlerde düzelme ve stabilizasyon sonrası orale geçilebilir. GVHH tedavisinde en önemli ilaç steroidlerdir. Bu amaçla, metil prednizolon 2mg/kg/gün olarak (3 dozda) standart dozda veya yüksek dozlarda (5-10mg/kg/gün) iv veya hastanın durumuna göre oral olarak kullanılabilir. Steroid tedavisine refrakter, 3 günde progresyon gösteren veya 7 günde cevap vermeyen hastalarda prognoz kötüdür ve genellikle diğer immnsupresiflere de cevap vermeyerek evre 3-4 GVHH geliştirebilirler. Steroide refrakter hastalarda başarılı tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Takrolimus, mikofenolat mofetil, rapamisin, TNF alfa antikoru (inflixumab), IL-2R antikoru (Daklizumab), ATG, özellikle kronik GVHH'da talidomit gibi immnmodulator ilaçlar, PUVA (psoralen activated UV A) tedavisi, ECP (ekstrakorporal fotoferez) de kullanılmaktadır. Mezenkimal kök hücre tedavileri ile n klinik çalışmalarda evre 3-4 GVHH'da %65 iyileşme sağlandığı,

yaşam oranının da %40-50`ye yaklaştığı bildirilmektedir. Yine de GVHH tedavisi HKHT`nun en zor ve çok deneyim gerektiren komplikasyonlarından biridir (26,27,33,76,77).

Graft versus host hastalığında intestinal, cilt ve hepatik bulgulara tedavilere cevap alınmış olsa da ağır immünsupresif ilaçların ve GVHH`a bağlı immün bozukluğun etkisiyle mortalite nedenlerinin en başında enfeksiyon gelmektedir. Bu durum akut ve kronik GVHH için de geçerlidir. GVHH tedavisi alan hastalara antifungal, antiviral, antibakteriyel (özellikle splenik fonksiyon bozukluğu nedeniyle kapsüllü organizmalarla enfeksiyon riskine yönelik), antiparazitik ilaçlar koruyucu olarak verilmektedir. Bu da, özellikle CsA kullanımında ilaç etkileşimleri konusu üzerinde hassasiyetle durulmasının, düzey takibi ile doz ayarlamaları gereğinin önemini ortaya koymaktadır (1,19,20).

2.4. Siklosporin

Siklosporin, Tolypocladium İnflatum Gams adlı fungustan üretilmiş 11 aminoasitli (undekapeptid) bir polipeptiddir ($C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$). Moleküler ağırlığı 1203.63 siklosporin sentetaz adlı enzim tarafından üretilir (1) (Şekil 2). CsA`nin 1971`deki keşfi ile immünofarmakolojide yeni bir çağ başlatılmış ve transplantasyonun çehresini değiştirmiştir. İlacın immunsupresif etkisi Borel tarafından 1976 da keşfedilmiştir (78). 1978 de Pawles ve ark. (79) tarafından GVHH tedavisi için 5 vakada kullanılmıştır. Araştırmalar, CsA`nin GVHH profilaksisinde metotreksate ek olarak verilmesi halinde GVHH insidansında azalma olduğunu bildirmiştir. Bu klinik bulgu Seatle grubu tarafından randomize kontrolü bir çalışma ile onaylanmış, başka bir çalışmada ise 2 yıllık greft yaşamının %60`dan %80`e çıkarıldığı gösterilmiş ve son 3 dekatta solid organ transplantasyonlarında greft atılımını önleyen en önemli ilaç olduğu bildirilmiştir (2,7).



Şekil 2.2. Siklosporinin farmakolojik yapısı

2.4.1. Etki mekanizması

Siklosporinin, lenfosit sinyal transdüksiyonun selektif inhibisyonu sonucu oluşan güçlü immünsupresyon etkisi bu ilacı solid organ ve HKHT'da kullanılan başlıca ilaçlardan biri haline getirmiştir. Aşırı toksisiteye neden olmadan T hücrelerinde selektif immünregülasyon yapan ilk immünsupresif ilaçtır (1,6). Antijen tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek immünsupresyon yaptığı gösterilmiştir. T lenfositlerin antijenle uyarılmasıyla hücre içinde Ca^{++} seviyesinde artışı takiben calmodülin seviyesinde artış olur. CsA, CD_4 tipi lenfositlerde Ca^{+2} /Calmodulin sistemine bağlı bir enzim olan kalsinorin'i selektif biçimde inhibe eder. Bunun için CsA'un önce sitoplazmik bir reseptör olan siklofiline bağlanması gerekir. Kalsinorin bir defosfataz enzimi olup NFAT (aktive T lenfositler nükleer faktörü) adlı ve inaktif durumda sitoplazmada bulunan faktörden fosfat gruplarını koparır ve onun, etki yeri olan hücre çekirdeğine girmesini sağlar. NFAT, lenfositlerin çekirdekte IL-2 geninin promotor bölgesindeki bağlanma yerine

bağlanarak gen transkripsiyonunu ve böylece IL-2 üretimini artırır. Bu olay zincirinin siklosporinle kalsinorün düzeyinde kesilmesi, IL-2 üretimini engelleyerek antijenik uyarı sonucu T lenfositlerin IL-2 aracılığıyla aktive olmasını ve proliferasyonunu önler (1,80,81).

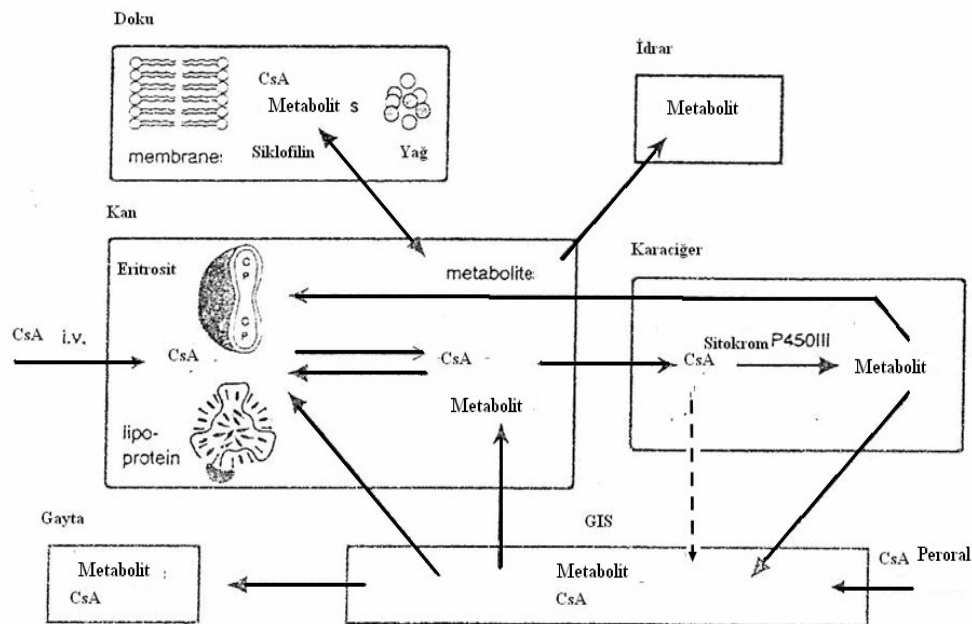
Siklosporin`nin immün supresif etkisinin 3 önemli özelliği vardır;

- Supresör T lenfositlerinin fonksiyonunu bozmamaktadır. CD4 tipi T lenfositlerin sentezlediği ve supresör hücreleri indükleyen lenfokinlerin yapımına etkisi yoktur.

- Benzer diğer ilaçların aksine myelosupresyon yapmaz.

- Naturel killer hücreleri inhibe etmez.

Siklosporin, CD4 tipi T lenfositlerin hücre siklusunun istirahat döneminde kalmasına neden olur. Olgun T lenfositler üzerine etkisizdir. Bu nedenle antijenle temastan sonra mümkün olduğu kadar erken, tercihen 24 saat içinde uygulanmaya başlanmalıdır. Makrofajlar üzerine inhibitör etkisi yetersiz olduğundan bu hücreleri baskılamak için steroid ile birlikte kullanılır (1,6,82).



Şekil 2.3- Siklosporinin etki mekanizması (1)

Siklosporin, vücut dokularında çok farklı dağılım gösterir. Bu nedenle karaciğer, endokrin, böbrek ve yağ dokusu hücrelerinde depolanır. Barsak ve beyinde çok az bulunur. KC transplantasyonunu izleyen günlerde ve plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyinin düştüğü diğer durumlarda toxisitesinin arttığı gösterilmiştir. Bu durumda beyine girişi arttığından nöropsikiatrik yan etkileri de artar. Karaciğer ve yağ dokusunda, kandan 10 kat yüksek oranda bulunmaktadır. Tek doz kullanım sonunda beyin dokusunda CsA saptanmazken, kronik düşük doz kullanımda beyinde bulunduğu gösterilmiştir. İlaç kesildikten sonra en az 16 gün daha dokularda saptanabilir. Amniotik sıvı, fetal kan ve anne sütünde de bulunduğu bildirilmiştir. Kanda, %58 oranında eritrositlere, %5 lenfositler, %4 granülosit geri kalan %33 ise plazmada taşınmaktadır. Plazmadaki CsA'nin %98'i proteinler ile taşınır. Bu proteinlerin %80-90'ı lipoproteinin iken diğerleri albumin ve globulindir. Lipoproteinler arasında dağılımında %43-57 Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), %25 LDL, %2 çok düşük dansiteli lipoprotein(VLDL)'e bağlanır (1,83,84).

2.4.2. Siklosporinin metabolizması

Siklosporinin büyük bir kısmı KC'de sitokrom (CY) P450III A enzim sistemiyle, daha az oranda da gastrointestinal yol ve böbrek ile metabolize olur. Sitokrom P450III A 4 KC deki CsA metabolizmanın %80'ninden sorumludur. En önemli parçası CYPIII A'dır. Bu nedenle CsA'nin başlıca atılım yolu biliyer sistemdir. %1 den daha az bir kısmı değişmeden atılır. Üriner atılım %6'dan azdır (1,6). CsA'nin eliminasyon hızı bireysel farklılık göstermektedir. Eliminasyon yarı ömrü ortalama 27 saat kadardır. Oral alımda ise intestinal metabolizma toplamının %50 sini oluşturur. %15-30 oranında metabolite dönüşür. CsA, safra, feces, kan ve idrarda saptanmaktadır. (2,3,5).

Siklosporin tercihi olarak kan hücreleri ve lipoproteinler ile taşınmaktadır. Reseptör aracılı endositozla LDL reseptörü tanıyan hücrelere girer. KC kapiller damarları ile Disse alanına gelir ve hepatosit membranı ile temas eder. Hepatosit membranına diffüz yayılan CsA aktif transport mekanizması ile KC içine girmektedir. Karaciğerde karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından metabolize edilir.

Bu reaksiyonlar, başlıca 2 tip metabolik reaksiyon ile yürütülür; Faz I'de CYP3A4 monooksijenöz sistem ile oksidasyon, Faz II'de ise konjugasyon reaksiyonu gerçekleştirilir. Metabolitler başlıca hepatositlerden safra içine aktarılır. Daha az bir kısmı ise kan içine geri verilir. Safra CsA için başlıca eliminasyon yeridir. Karboksile metaboliti AM1A safra da yüksek oranda bulunur. Diğer metabolitleri AM19, AM1C9, AM4N9, AM1A, AM1 ve AM1C dir. Enterohepatik sirkülasyona giren CsA metabolitleri barsak bakterileri tarafından biyotransformasyona uğratarak reabsorbe edilir (1,6,85-87).

Siklosporin enterositlerde P glikoprotein (P-gp) ATP bağımlı metabolize olur. En fazla mide, daha sonra jejunum, ileum, ayrıca kolondan absorbe edilir. Mide, barsak enterositlerinin villus uçları P-gp ve CYP3A4 açısından çok zengindir. P-gp ATP bağımlı olarak intraselüler ilaç düzeylerinin azaltılmasından sorumludur. CYP3A4 izoformları ise barsak epitelindeki ilaç metabolize edici enzimler içinde en önemli grubu oluşturur. Genelde barsak epitelindeki ve karaciğerdeki CYP3A4 enzimlerinin substratları ve bunları indükleyen ya da inhibe eden bileşikler aynı olmakla birlikte barsak enzimlerinin bazı indükleyici ya da bazı inhibe edici ilaçlara duyarlılığının daha fazla olduğu ve bu nedenle oral yoldan alınan ilaçlar bu enzimler düzeyindeki etkileşmenin esas olarak absorpsiyon düzeyinde meydana geldiği bilinmektedir. P-gp ve CYP3A4 grubu enzimlerinin ince barsak enterositlerinde hemen hemen aynı olması, bunların oral yoldan verilen ilaçların emilmesini sınırlayan faktörler olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan bu proteinler P-gp ve CYP3A4 hemen hemen aynı ilaçlar tarafından indüklenir veya inhibe edilir. Bu maddeler sözü edilen enzimlerin substratı olan diğer bazı ilaçların emilimini artırabilir ve azaltabilir. İlginç olarak da bu enzimlerden birini etkileyen bir ilaç genel de diğerini de etkilediği için 2. ilacın emilimi her iki mekanizma ile de değiştirmektedir (86-88).

Siklosporinin biyoyararlanımı oldukça değişken olup %8-60 arasındadır. Yağ içeriği fazla olan yemek yemek ve plazma lipoprotein miktarı CsA farmakokinetik ve metabolizmasını etkiler. Biyoyararlanım, safra akımı, safra içeriği, yiyecekler, birlikte alınan diğer ilaçlar ve bağırsak motilitesi ile yakından ilgilidir CsA her zaman ince barsakta metabolize olur. Yağ içeriği fazla olan yemek yemek ve plazma

lipoprotein miktarı CsA farmakokinetik ve metabolizmasını etkiler. Yakın zamanda yapılan çalışmalar, yağ içeriği fazla olan yemek yedikten sonra oral CsA'nın biyoyararlanımının %21 den %79 a yükseldiğini göstermiştir (3,5,83,89).

Siklosporin üzerine LDL nin etkisi HDL ve oleik asitten daha fazladır. Dokularda dağılımı LDL dağılımına uymaktadır. Çalışmalar, plazma lipid seviyesinin siklosporinin hücre içine alımı ve metabolizması üzerine oldukça etkili olduğunu göstermiştir. CsA'nın farmakokinetik parametreleri plazma kolesterol konsantrasyonundan da etkilenmektedir. Kolesterol, CsA'nın vücutta dağılımını artırır, siklosporinin yarılanma ömrünü azalmaktadır. HKHT hastalarında düşük kolesterol düzeylerinin özellikle nörotoksisite riskini artırdığı gösterilmiştir. Böylece plazmadaki farklı lipid profilleri, CsA'nın kandaki hedef konsantrasyon oranlarını değiştirmektedirler. Zamana bağlı lipoprotein oranlarındaki farklılıklar CsA'nın plazma seviyesini ve hedeflenen kan düzeyini etkilediğinden uzun dönem CsA kullanan hastalarda farmokokinetik farklılık ve farklı kan düzeylerini açıklayabilmektedir (83,90-92).

2.4.3. Böbrek metabolizması

Sitokrom P450III A sistemi karaciğer dışında böbrek ve barsakta da vardır. Fakat böbrekte CsA metabolizması karaciğer kadar ön planda değildir. CYP450' nin böbrekteki aktivitesi CsA dozuna bağlı olup, çoğunlukla reversibldır. Böbrekte metabolize olan pek çok ilaç CYP450 yoluyla CsA nın en çok AMI, AM9 metabolitleri saptanır. Oral CsA'nın yalnızca %4-6 sı böbrek yoluyla atılır. Renal prostoglandin sentezini değiştirerek toksisitesini gösterir. Prostoglandin aracılığı ile renal vasküler endotel mezenşimal hücrelerde artış ve renal vazokonstriksiyon oluşmakta, renal kan alımı olarak toksisite belirtileri oluşmaktadır (6,93,94).

2.4.4. Farmakoloji

Siklosporin oral alındığında pik konsantrasyon serumda 3-4 saat sonra elde edilir. Plazmadaki CsA'nin %5'i serbest, %90'ı proteine bağlıdır. Oda ısısında CsA plazma seviyesi düşer. Yaklaşık 1 saat sonra plazma seviyesinin yarısına ulaşır. En yüksek konsantrasyona yağ dokusunda ulaşır. Diğer yüksek konsantrasyonlar karaciğer, böbrek, pankreas, adrenal ve lenf nodlarıdır. %99 oranında KC'de metabolize olur ve safraya atılır. Enterohepatik sirkülasyon 1/3 oranında saptanır. Çok az bölümü böbrekte metabolize olur (1,6,83).

2.4.5. Siklosporin ve ilaç etkileşimleri

Siklosporin metabolizmasının %80'inden CYP3A4 enzim ailesi sorumlu olduğundan CsA ile birlikte alınan ilaçların bu enzim sistemini indüklemesi, inhibe etmesi ile ilaçlar arası etkileşim oluşur. Bazı araştırmacılar izole karaciğer mikrozomal enzim ölçümünün invitro çalışmalarda ilaç etkileşiminin göstergesi olduğunu savunmuşlardır.

Karaciğerde mikrozomal enzimlerini indükleyen bazı ilaçlar (karbamazepin, fenitamin, fenoborital ve rifampin gibi) CsA'nin kan düzeyini ve etkinliğini azaltırlar. Diğer taraftan, ketokonazol, itrakonazol gibi ilaçlar, makrolid, dihidropiridin türevleri, kalsiyum kanal blokörleri ise CYP3A4 enzimini inhibe ederek CsA'nın kan düzeyini ve toksitesini artırmaktadır. Klinik çalışmalarda verapamilin CsA seviyesini %45 artırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda CsA yarı ömrünün, CsA tek başına kullanıldığında 17-19,7 saat arasında iken, diltiazem ile kombine kullanıldığında 8-45 saat arasında değiştiği bildirilmiştir. CsA metabolizmasını inhibe eden ilaçlar arasında ergotamin, dihidroergotamin, midazolom, etinil östradiol ve progesteron da yer almaktadır (85-87,95,96).

Siklosporin metabolizmasını etkileyen ilaçlar, barsak epitelinde CYP3A4 enzimi ile yakın ilişkisi olan dışa atım pompası P-gp'i de inhibe ederek etki gösterebilir. Nefrotoksik ilaçlar (aminoglikozidler, amfoterisin ve florokinolonlar) CsA ile toksik etki bakımından additif etkileşme gösterirler. CsA böbrek glomerüler

hızını azalttığı için digoksinin toksik etkisini artırabilir. Sentetik glikokortikoidler için de CYP11A major metabolik biyotransformasyon yoludur. Karaciğer mikrozomal enzimlerinde prednizon, prednizolon ve metilprednizolon metabolize olurken, deksametazon CsA metabolizması için kompetitiv inhibitör olarak görev yapar. Buna karşılık yapılan klinik çalışmalar glikokortikoidler ile CsA arasındaki ilaç etkileşimlerinin CsA tedavisinde ihmal edilebilir düzeyde olduğunu CsA tedavisini etkilemediğini göstermiştir. İlaçların dışında, dışarıdan alınan kimyasal olmayan bileşikler de ör. Greyfurt suyu karaciğer CYP11A sistemini inhibe ederek CsA metabolizmasını yavaşlatmakta ve yüksek kan düzeylerine neden olabilmektedir (1,97,98).

Siklosporin ile ilaç etkileşimleri transplantasyon hastalarında, en çok da multipl ilaç etkileşimlerine açık olan HKHT hastalarında önemli sorun teşkil etmektedir. CYP11A sisteminin indüklenmesiyle, kan CsA düzeyinde azalma ile birlikte organ rejeksiyonu riskinde artış olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan CYP11A sisteminin indüklenmesi sonlandırıldığında ise CsA kan seviyesinde yükselme ortaya çıkmaktadır. Karaciğerdeki CYP11A metabolizmasının indüklenmesiyle CsA'nın ince barsaktan absorpsiyonunda da azalma görülmektedir. İlaçlar arasında etkileşimleri yalnızca KC'de sitokrom enzim sistemi etkilemez. Bunun dışında plazma protein miktarı, ilaçların hepatositte dağılımı ve CYP11A enzim sistemine ilgisi de önemlidir (86,88,99).

Böylesine fazla ilaç etkileşimine giren CsA'nın kan konsantrasyonlarının monitorizasyonu ile etkili doza ulaşması sağlanmalıdır (1,5). CsA kan düzeyleri takibi özellikle HKHT hastalarında çok daha fazla önemlidir. CsA ile ilaç etkileşimine giren ilaçların büyük çoğunluğu HKHT hastalarında rutin olarak kullanılmakta olan ilaçlardır. Bu nedenle diğer ilaçların ve kendisinin kan düzeylerinin toksik veya yetersiz seviyelerde olmasına neden olmaktadır. Bu ilaçlardan özellikle HKHT'da kullanılan ve CsA kan düzeyini etkileyen ilaçlar tablo 2.2 ve 2.3'de gösterilmiştir (1-6).

Tablo 2.2. Siklosporin ile etkileşen ilaçlar

İlaç	Etki
Aminoglikozid	Nefrotoksisite riskinde artış
Amfoterisin B	Nefrotoksisite riskinde artış
Karbamazepin	CsA seviyesinde azalma
Digoksin	Digoksin seviyesinde artma
Diltiazem	CsA seviyesinde artma
Siproflaksin	Nefrotoksisite riskinde artma
Eritromisin	CsA seviyesinde artma
Flukanazol	CsA seviyesinde artma
İmipenem	CsA seviyesinde artma
Fenobarbital	CsA seviyesinde azalma
Fenitoin	CsA seviyesinde azalma
Rifampisin	CsA seviyesinde azalma
Baktrim	CsA seviyesinde azalma
Vankomisin	Nefrotoksisite riskinde artış

Tablo 2.3. Siklosporin- İlaç etkileşimleri

P450III A inhibitör (CsA seviyesinde azalma)	P450III A artıran (CsA seviyesinde azalma)	Sinerjistik toksisite
➤ Androjenik ve östrojenik steroidler	➤ Karbamazepin	➤ Aminoglikozid
➤ Kalsiyum kanal blokerleri	➤ Fenobarbital	➤ Amfoterisin B
➤ H2 antogonistleri	➤ Rifampisin	➤ Diüretik
➤ Eritromisin	➤ Sülfipirazon	➤ Melfalan
➤ Ketokonazol		➤ Digoksin
➤ Narfloksozal		➤ Antiinflamatuvar

2.4.6. Siklosporinin klinikte kullanım alanları

- Böbrek, KC, kalp, HKHT allojenik red reaksiyonlarının önlenmesi
- Allojenik HKHT veya ince barsak transplantasyonu sonrası ortaya çıkan GVHH reaksiyonunun önlenmesi ve oluşmuşsa tedavisi
- Immüsuprese hastalara ışınlanmadan verilen transfüzyonlara bağlı gelişen GVHH tedavisi
- Otolog HKHT`da antilösemik etki oluşturmak amacıyla immünolojik savaş geliştirmek için CsA verilip aniden kesilme yoluyla tolerans kırılarak otolog GVHH geliştirilmesi
- Otoimmün veya immün disregulasyon sonucu oluşan hastalıkların tedavisi (Romatoid artrit, Graves hastalığı, SLE, Behçet hastalığı, aplastik anemi, hemofagostik sendrom vs.) (5-8,100).

Siklosporinin allojenik HKHT`da kullanımı: GVHH önlemek için kullanılır. CsA, kök hücre ürününün verilmesinden 1-2 gün önce (-1 veya-2.günler) başlangıçta iv devamlı infüzyon veya 2`ye bölünmüş dozlar halinde 2,5-7,5 mg/kg/gün; genellikle 3mg/kg/gün dozda kullanılır. Hastanın beslenmesinin düzelmesi ve oral alabilecek hale gelmesini takiben iv dozun 2-3 katı dozda ve 2`ye bölünmüş olarak orale geçilir. CsA transplantasyondan sonra 6 ay kadar kullanılmalıdır. Aplastik anemi, talasemi hastalarında1 yıl kadar kullanılmalıdır. Hematolojik malignitelerde de transplantasyon sonrası 1 yıl kullanılmasının kronik GVHH azalttığı gözlenmişse de GVL reaksiyonunu baskılamamak için genellikle malign hastalıklarda CsA veriliş süresi kısa tutulmaktadır (19,20,74).

Siklosporinin GVHH`u önlemesiyle ilgili çalışmalarda CsA kan seviyesi ile akut GVHH insidansı arasında ilişki olmadığını göstermiştir. CsA kan seviyesi ile akut GVHH arasındaki ilişkiyi ilk gösteren Gluckman ve ark. dır. Diğer çalışmalarda CsA düzeylerinin 200-350 ng/ml değerinin üzerinde tutulmasının GVHH riskini düşürdüğü gösterilmiştir (9,10,101-103).

2.4.7. Yan etkileri

2.4.7.1. Ciddi yan etkiler

En ciddi yan etkileri nefrotoksisite, nörotoksisite, hepatotoksisite, tromboembolizm ve hipertansiyondur. Diğer yan etkileri arasında ise hipertrikoz, gingival hiperplazi ve jinekomasti yer almaktadır (2,3,5).

Netrotoksisiteye %25-75 oranında rastlanıp doz kısıtlayıcıdır. Bu nedenle CSA tedavisi sırasında serum kreatinin düzeyinin yakından izlenmesi gerekmektedir. Akut nefrotoksik etkisi geri dönüşümlüdür. HKHT hastalarında CsA'nın renal etkilerine hastaların çoğunluğunda rastlanmaktadır. Serum kreatinin düzeylerinde yükselme ilacın beklenen bir etkisi olup belirli düzeylere çıkana kadar doz değişikliği yapılmaz. Ürik asidin renal atılımını azaltarak hiperürisemiye yol açar. Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyini yükselterek hiperlipidemi yapar. Bu olay karaciğerde kolesterolün safra asitlerine dönüşümünde rol oynayan 26 hidroksilazın inhibisyonuna bağlıdır (1,6). Hipertansif etki damar endotelini bozmasına ve nitrik oksit oluşumunu azaltmasına bağlı vazokonstrüksiyondan kaynaklanır. Böylesi bir toksik etki renal kan akımını azaltarak nefrotoksik etkiye de katkıda bulunur (104). Siklosporin nefrotoksisitesi 2 gruba ayrılır. Akut etkisi; renal kan akımında azalma, glomeruler filtrasyon hızında azalma, renal vasküler rezistans gelişimine bağlıdır. Kronik etkisi; ise fibrozis ve arteriolar hyalinozistir. Toksisite gelişmesi halinde CsA tedavisi kesilmediği veya azaltılmadığı takdirde renal yetmezlik oluşabilir. Deneysel çalışmalar, CsA'nın afferent glomeruler arteriollerde güçlü vazokonstrüksiyon oluşturduğunu göstermiştir. İntrarenal hemodinami bozulurak erken dönemde serum kreatinin seviyesinde artış ve arteryal hipertansiyon gelişebilmektedir. Bu bulgular ilacın kesilmesiyle kısa sürede normale döner. Uzun dönem izlemlerde akut tubuler nekroz gelişebilir (1,6,8,105).

Kronik CsA kullanımında en önemli nefrotoksisite bulgusu proteinöz maddelerinin birikimi, damarlarda konstrüksiyon, fibrin trombuslarının oluşumu sonucu hücre hasarı ile beraber hipoksi ve sonunda irreversible glomerüler ve

tubulointerstisyumdaki geri dönüşümsüz hasardır. Sonuçta fokal segmental glomerul sklerozis, tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis gelişebilir (105-107).

Hepatotoksisiteye HKHT hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır. Direkt hiperbilirubinemi, alkalen fosfataz, GGT ve diğer KC enzimlerinde yükselme ile seyreden kolestaz tablosu ile karakterize olup ayırıcı tanıda GVHH'nin hepatik tutulumundan ayırt edilmesi klinik önem taşımaktadır. GVHH profilaksi ve tedavisi amacıyla kullanılan CsA'ya bağlı toksisitenin ayırt edilememesi halinde GVHH kontrolü için ilaca devam edilmesi veya doz artımına gidilmesi durumunda birçok ilaç da kullanmakta olan hastada hepatotoksisitenin artarak HKHT hastasında tablonun komplike hal almasına, ağır hepatik sorunlar, hepatorenal sendrom gibi hayatı tehdit eder hale gelmesine yol açabileceği de dikkate alınmalıdır. Benzer bulgular, venooklusif hastalık, enfeksiyon, diğer ilaçlara bağlı toksisite, parenteral nutrisyona bağlı olarak da görülebileceğinden ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır (1,108,109).

Nörotoksisite, HKHT hastalarında % 40 oranında görülmekte, tremor, baş ağrısından nadiren posterior lökoensefalopati gibi irreverzibl bozukluklara uzanan geniş bir toksisite profili oluşturmaktadır. Baş ağrısı, tremor ve infuzyona eşlik eden avuçlar ve ayak tabanlarında karıncalanma, uyuşma hissine çok sıklıkla rastlanırken ciddi nörotoksisite daha seyrek görülmekte ve çoğunlukla ilacın kesilmesi veya doz azaltılması durumunda reverzibl seyretmektedir. CsA'nın beyine geçmediği bilinmektedir. Fakat ilaç etkileşimleri, primer hastalık ve HKHT patofizyolojisi nedeniyle kan beyin bariyeri bozularak beyne geçebilmekte piramidal sistemde ve serebellumda disfonksiyona, periferik nöropatiye ve ayrıca konfüzyon ve dezoryantasyon gibi psikiatrik bozukluklara neden olabilmektedir. Baş ağrısı, kranial görüntülemelerde posterior cevherde simetrik lezyonlar görülür. HKHT yapılan hastada CsA'e bağlı nörotoksisitenin ayırıcı tanısında enfeksiyon, diğer ilaçların toksisitesi, metabolik, vasküler nedenler ve kanama daha ciddi nedenler de yer almaktadır. Ayırıcı tanıda CsA nörotoksisitesinin düşünülmesi, toksik olacak ilaçlar, invaziv ve riskli girişimlerin önlenmesi açısından önemlidir. Bu konuda, eş zamanlı diğer klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme tekniklerinden yararlanılır. CsA'nın santral sinir sistemi nörotoksisinin posteriorda olması, oksipital lobları

tutması nedeniyle kortikal körlük ve görme ile ilgili bulgular olusturması, görüntüleme ile inflamatuvar komponentinin de bulunması, ayrıca EEG ile yaygın fokal ritmik aktiviteler bulunması, CsA nörotoksisitesinin ayırt edilmesinde yardımcı bulgulardır (110-114).

Siklosporinin en önemli yan etkisi, olusturduğu immünsupresyona bağlı enfeksiyon riskinde artma olması, özellikle oportunistik enfeksiyonlara, fungal, viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlara eğilimi artırması; ayrıca uzun süreli kullanımda kansere (özellikle cilt kanseri) yatkınlık olusturmasıdır. HKHT hastalarında kullanılan diğer ilaçlar, özellikle de hazırlık rejimlerinin de katkısıyla enfeksiyon ve sekonder malignite riski önem kazanmaktadır. Bu nedenle antienfektif profilaktik ajanlar, pre-emptif yaklaşımlar, güneşten koruyucu kremlerin kullanımı ile bu yan etkilerden kaçınılmaya çalışılır. HKHT hastalarında, CsA'nin sıklıkla iv kullanıldığı özellikle ilk 3 haftalık dönemde iv formunun çözücüsüne bağlı anaflaktoid reaksiyonlar da bildirilmiştir (6,101,115,118). Kapiller sızıntı sendromu ise, HLA uyumsuz vericiden yapılan HKHT sonrası geliştiği, pulmoner ödem, konvülsiyon, intravasküler hemoliz ve renal yetmezlik tablosuyla fatal seyirli olduğu; KC transplantasyonu olan hastalarda daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (119,120).

Siklosporin, HKHT hastalarında bazen ağır toksisiteye neden olmakla beraber HKHT'larının en kritik ilaçlarından biri olarak ve çoğu yan etkisinin de tolere edilebilir ve önlenabilir olması nedeniyle HKHT'da çok önemli bir yere sahip olmaya devam etmektedir.

2.4.7.2. Metabolik etkiler

Siklosporinin biyokimyasal parametreler üzerine ve çeşitli metabolik etkileri vardır. Özellikle HKHT hastalarında sıklıkla biyokimyasal parametrelerin monitorizasyonu gerekmektedir. İntravenöz kullanım sırasında, çok yoğun ilaç etkileşimleri de yaşandığından günlük, bazen günde birkaç kez monitorizasyon gerekebilir. Bu dönemde kan CsA düzeyleri de günlük veya hafta 2-3 kez olarak takip edilmekte, doz ayarlamaları yapılmaktadır. CsA'nin hematolojik parametreler

üzerine önemli bir etkisi olmaması, pansitopeniye yol açmaması özellikle HKHT`da kullanımı için önemli bir avantajdır. Nadiren de olsa sıklıkla trombotik mikroanjiopati ile birlikte trombositopeniye rastlanabilir (121-123). Trombatik mikroanjiopatide, damar endotelinde prostaglandin yapımında azalma, tromboxan A₂ üretiminde artış tromboz oluşumu ve trombositopeni ile karakterize nadir fakat fatal olabilen bir komplikasyondur. Siklosporinin metabolik etkileri arasında; kreatinin, ürik asit, direkt bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, ALT değerlerinde artma, hiperkalemi, hiperkolesterolemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipofosfatemi yer almaktadır. Bu etkilerin bir kısmının gelişmesinde CsA`ya bağlı tubulopatinin katkısı olduğu gösterilmiştir (108,109,124,125).

2.4.7.3. İstenmeyen etkiler

Siklosporinin klinik önemi olmayan veya daha az olan istenmeyen etkileri ile de sıklıkla karşılaşmaktadır. Bunlar arasında, ısı değişikliğine artan duyarlılık, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, el ve ayaklarda titreme ve kas krampları, tinnitus, hipertrikozis, gingival hipertrofi, jinekomasti, menstrual siklularda düzensizlik, ağızda metalik tat, iştah azalması, kendini kötü hissetme duygusu yer almaktadır (1,5,101,112,113).

Hipertikozis: Siklosporinin en yaygın dermatolojik yan etkisi kılınmadaki artıştır. CsA kullanan hastalarda %44 ünde görülür. Bu yan etki çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinleri etkisiyle meydana gelir. Bunlar içinde en önemlileri keratinosit büyüme faktörü, interlökin-1 (IL-1) ve transforming growht faktör β , (TGF β) dir. CsA bu sitokinleri etkileyerek hipertrikoza neden olur. İn-vivo çalışmalar aktive T hücre nükleer faktör-1 (NFAT1) etkisiyle kıl folliküllerinde keratinosit diferansiyasyonunun oluştuğunu göstermiştir. CsA hücre içine siklofilin proteinini taşımakta ve kalsinorin fosfatazı inhibe ederek, kalsinorin substratlarının fosforilasyonunu (özellikle NFAT1) artırmakta ve böylece hipertrikozu uyarmaktadır. CsA`nın hipertrikoz yapıcı etkisi kan androjen düzeyinden bağımsız olduğu, her 2 cinsi de etkilediği, androgene bağımlı erkek tipi kılınmadan bağımsız olarak kız hastalarda virilizasyon olmaksızın geliştiği bildirilmiştir. Özellikle

androjenin uyarmadığı bölgelerden glabella, sırt, kollar, bacaklarda, burun ve kulak kanatlarında sıkça görülür, CsA kesilmesi ile normale döner (126-128).

Gingival hipertrofi, CsA kullanan hastaların %20'sinde görülür. CsA kullanımıyla gingivada kollagen üretiminde artış oluşur. Gingival doku hücrelerinde artış olmadığı gösterilmiştir. Bu yan etki ilk defa 1983 de yayınlanmıştır. Kesin mekanizma tam olarak anlaşılmış olmasa da CsA'nın indüklediği transforming growth faktör - β 1 (TGF- β) gingivayı uyarak hipertrofi oluşumunu başlatır ve gingivada kollajen birikimine neden olur. Yapılan araştırmalar renal ve kardiyak transplantasyon yapılan hastaların büyük çoğunluğunda hafif düzeyden ağır düzeye dek hipertrofi olduğu gözlenmiştir. CsA tedavisinin azaltılması ve kesilmesiyle bu yan etkinin kaybolduğunu göstermiştir. CsA'nın çok nadir bir yan etkisi de dudakta genişleme olup, düzelmesinin geciktiği dönemlerde estetik cerrahi gerekmektedir. Gingival hipertrofinin, CYPIIA4 sistemini inhibe eden ilaçlar (kortikosteroid, antifungal ajanlar, klaritromisin, eritromisin) kullanıldığında daha çabuk düzeldiği görülmüştür (5,8,129-131).

Bu yan etkinin CsA kan seviyesi ile doğru orantılı geliştiğini belirten yayınlar vardır. Cinsiyete bağlı farklılık olmadığı ve transplantasyon öncesi plak ve gingivitisin varlığının gingival hipertrofi oluşumunu hızlandırdığı belirtilmektedir.

Jinekomasti, CsA tedavisinin serum prolaktin seviyesini artırmasına bağlıdır. Hipotalamik hipofizer aks yoluyla artmış prolaktin, meme dokusunda prolaktin reseptörlerini artırır. Böylece memedeki adipoz dokuda artış oluşur. Prolaktin reseptörlerinin artışı ile sinerjistik olarak östrojen ve progesteron duktal ve lobulo alveoler meme dokusunun gelişimini artırır. CsA etkisi ile serum luteinize hormon (LC) miktarında da artış olması da jinekomasti oluşumunu artırır. Jinekomastinin KC ve böbrek nakli olan ve CsA alan çocukların büyük kısmında transplantasyon sonrası 1-2 ay içinde daha belirgin olmak üzere görüldüğü ve CsA dozunun azaltılmasıyla giderek kaybolduğu bildirilmiştir (132-134).

2.4.8. Siklosporin monitorizasyonu

Siklosporin; terapötik aralığının dar olması, oral alımda yüksek biyoyararlanımı olması ve çoklu ilaç etkileşimlerine girmesi nedeniyle, kan seviyesinin monitorizasyonu çok önemlidir (135,136). Özellikle transplantasyon hastalarında CsA kan seviyesi düzenli kontrollerle ayarlanmalıdır. CsA'nın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı transplantasyon sonrası ilk 4 hafta içindeki kan seviyeleri klinik sonuç ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Halloran ve ark. (134) transplantasyon sonrası 1-2 hafta içinde kalsinorin inhibisyonunun maksimum seviyede olduğunu göstermişlerdir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda AUC (Area under the curve concentration) 0- 4 saat seviyesinin böbrek nakli hastalarında akut rejeksiyonla güçlü pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat AUC ölçümünün klinik kullanımının pratik olmaması nedeniyle CsA monitorizasyonu için farklı ölçüm noktaları bulmak amaçlanılmıştır. Yapılan klinik çalışmalar, CsA oral alımından sonraki 2. saat değerlerinin (C2) 1500 mg/L düzeyinde olmasının böbrek ve KC transplantasyonu olan hastalarda tatminkar olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte C2 düzeyi ile takibin özellikle transplantasyonunun erken dönemlerinde daha etkili olacağı, sonrası dönemlerde yeterli olamayacağı belirtilmiştir (7,8,106). Çocuklarda CsA'nın kullanılabilirliği erişkinlerden daha az olup, klirensi daha fazladır. Bunun yanında KC nakli yapılan çocuk hastalarda yapılan çalışmada CsA'nın oral kullanımı sonrası kan seviyelerinin bireyden bireye değişiklik gösterdiği bulunmuştur. CsA'nın oral alımı sonrası pik konsantrasyon seviyesi 0,5 ile 3 saat arasında olması nedeniyle 2. saat düzeyinin ölçülmesinin monitorizasyonda ortalama değer olabileceği düşünülmüştür (137-139).

Bunun dışında, çocuklarda CsA'nın monitorizasyonunda karaciğer, böbrek vs. transplantasyonu yapılanlarda C0, C2 veya AUC 0-4 saat ölçümleriyle akut rejeksiyon arasındaki ilişkinin çok farklı oranlarda olduğu görülmüştür. Bu nedenle monitorizasyonda hangi saatin daha önemli olduğunu açıkça söylemek zordur. C2 monitorizasyonunun güvenli olabileceği belirtilmektedir (139,140). Kalp nakli yapılan hastalarda da C2 düzeyinin ölçümünün kalsinorin ve IL-2 üretiminin

inhibisyonu ile daha çok ilişkili olduğu görülmüştür (135,137,138).

Siklosporinin mikroemülsiyon formu olan Sandimum Neoral'in biyoyararlanımının CsA'nin Sandimum kapsül formundan daha yüksek olup, pik konsantrasyonda daha az farklılık gösterdiği gösterilmiştir (5,6). Bilimsel araştırmalar doğrultusunda uluslararası konsensus solid organ nakillerinde CsA'nin 2. saat ölçümlerinin, CsA'nin 12 saatlik veya kısaltılmış olarak 4 saatlik farmakökinetik profilinin değerlendirilmesinde altın standart olduğu fikrine varmıştır. Fakat bu fikirbirliği çocukluk yaş grubunda CsA'nin farmakokinetiğinin farklı olması nedeniyle açık değildir (3,7). Geçmişte CsA'nin C0 ölçümleri kullanılmış ve günümüzde de rutin strateji olarak kabul edilmesine rağmen, C2 monitorizasyonun CsA'nin farmakökinetiğinin ve kliniğinin değerlendirilmesinde organ transplantasyonlarında tek başına önemli ölçüde güvenilir olduğu gösterilmiştir (7,8,140-142). HKHT'larında ise CsA kan düzeyleri monitorizasyonu standard olarak C0 düzeyleri kullanılarak yapılmakta; C2 düzeyleri ile monitorizasyona; son 1 yılda yayınlanan ve erişkin hastaları kapsayan 2 makale dışında; rastlanmamıştır (10,11). Bunun başlıca nedeninin, HKHT hastalarında en kritik dönem olan erken post-transplantasyon dönemde (ilk 3 hafta) CsA'nin iv yolla kullanımı olduğu düşünülmektedir. Oysa, organ transplantasyonlarında C2 düzeyleri ile monitorizasyon oral alım sonrası değerleri yansıtmaktadır. HKHT hastalarında oral forma genellikle ilk 2 haftadan sonra geçilmektedir. HKHT yapılan hastalarda mononükleer hücreler ile kalsinorin inhibisyonu arasındaki korelasyonun ilk 2 ay içindeki GVHH derecesini belirlediği gösterilmiştir. CsA'nin tedavi aralığının dar olması nedeniyle farmakolojik aktiviteyi tam olarak yansıtan dönemde monitorizasyon yapılmalıdır. Çocukluk yaş grubu dışındaki HKHT yapılan hastalarda C2 düzeyinin daha önemli olduğu görülmüştür (1,10,11).

2.4.9. Siklosporin metabolizmasını etkileyen etnik ve kişisel farklılıklar

Siklosporinin farmakökinetiği ile ilgili etnik farklılık tartışmalı olsa da çalışmaların çoğunda siyahlarda beyazlara oranla biyoyararlanımın daha düşük olduğu bulunmuştur. Etnik ve kişisel genetik polimorfizmlerin metabolizmayı

etkilediği kabul edilmektedir.

İlaç metabolizmasında en önemli enzim sistemi olan CYP3A4 düzeyleri ve aktivitesi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. CYP3A4 insan karaciğerinin %30 unu, barsakların %70'ini oluşturur. İlaç taşıyan glukoprotein olan P-gp de CYP3A4/5 CsA için iyi bilinen substrattır. Etnik ve genetik farklılıklar, KC fonksiyonlarında bozukluk CsA'nın farmakokinetiğini etkiler. Hem hepatik CYP3A4, hem de barsaktaki P-gp CsA'nın oral klirensi ve pik konsantrasyonu etkileyen faktörler arasındadır. CYP3A5 etnik farklılıklarda en önemli polimorfizmi içerir. Afrikalı Amerikalılarda CYP3A5 nin metabolik aktivasyonu %45-73 arasındayken, beyazlar ve Japonlarda bu oran %5-15 oranında bulunmuştur. Yapılan çalışmalar CsA ile ilgili gen polimorfizminin Asyalılarda Afrikalılara göre farklı olduğunu, Ayrıca Asya ırkı içinde bile küçük etnik gruplar arasında farklılıklar oluşturduğunu göstermiştir. CsA'nun biyoyararlanımını etkileyen pek çok etken olsa da ilaç cevabındaki değişiklikler en iyi gen polimorfizmi ile açıklanmaktadır. Böbrek nakli yapılmış hastalarda renal hücrelerin CsA metabolitlerine maruz kalması sonrasında nefrotoksisite riski CYP3A5*1 genotipi olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (143-145).

3. MATERİYAL METOD

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde (KİTÜ) 2004 Ocak- 2007 Mayıs yılları arasında HKHT yapılan 74 hastadan oral CsA almakta olan ve CsA 0 ve 2. saat kan düzeyleri (C0 ve C2) bakılan 28 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. HÜTF Etik Kurul Komitesinden etik kurul izni alınmıştır.

Hastaların 8 tanesi kız (%28.5), 20'si erkekti (%72.5). 7 yaş altında 16 (%57), 7 yaş ve üzerinde 12 (%43) hasta vardı. Sekiz hastaya malign (akut myeloblastik lösemi (n=4), akut lenfoblastik lösemi (n=2), kronik myelositer lösemi (n=1), juvenil myelomonositer lösemi (n=1)), 20 hastaya nonmalign (Talasemi majör (n=5), aplastik anemi (n=4), osteopetrozis (n=3), Lökodistrofi (n=3), Fankoni aplastik anemi (n=1), hemofagositik sendrom (n=1), CD 3 reseptör defekti (n=1), Hurler sendromu (n=1), konjenital diseritropoetik anemi (n=1)) hastalık tanılarıyla HKHT yapılmıştı (Tablo 3.4).

Tüm hastalar CsA`yi oral emülsiyon (Sandimmun, Novartis Pharma AG Basel Switzerland) formunda almıştı. Rutin izlem protokollerine göre hastalardan, haftada 2 kez veya gerekli olduğu diğer zamanlarda, C0 düzeyleri monitorizasyonu yapılmıştı. C2 düzeyleri CsA almakta olan hastalarda 2004 yılından itibaren rutin tetkilere eklenmiş, yine rutin hasta izlem protokolleri gereği olarak CsA düzeyi bakılan günlerde ve/veya belli zaman dilimlerinde (ilk 2 hafta hergün, daha sonra haftada 1-3 kez) biyokimyasal parametreler ve tam kan sayımları yapılmıştı. KİTÜ de periferik kandan tam kan örnekleri 2 cc olarak sabah aç karnına, son CsA dozundan 12 saat sonra C0 için, ve ilaç alımından 2 saat sonra C2 konsantrasyon tayini için alınmıştı. Santral venöz kateteri bulunan hastalarda örnekler kateterin daha önceden hiç CsA infuzyonu için kullanılmamış olan lümeninden alınmıştı. Kateteri bulunmayan ve damar yolu sorunu olmayan hastalarda örnekler antekubital venlerden alınmıştı.

Çalışmada, hastaların CsA düzeyi bakılan günlerdeki ve hazırlık rejimi başlamadan önceki biyokimyasal ve hematolojik parametreleri, C0, C2 düzeyleri ve kullanılan CsA dozları (mg/kg/gün olarak), CsA konsantrasyonu ölçümü yapılan günler kaydedildi. Ayrıca C2/C0 konsantrasyonlarının oranı, serum kreatinin, üre, ürik asit, ALT, AST, total ve direkt bilirubin, kolesterol, LDL, trigliserid, Na, K, Hemoglobin (Hb), Beyazküre (BK) ve trombosit değerleri kaydedildi. Laboratuvar değerleri yanında hastalık, transplantasyon işlemine ait veriler ve komplikasyonlar not edildi. Bunlar içinde VOH, akut ve kronik GVHH, mukozit, hipertrikozis, jinekomasti, gingival hiperplazi yer almakta idi.

Siklosporin kan düzeyi tayini: Tam kan CsA düzeyleri AXY5YM (Diagnostic Division, Abbot Laboratory IL, USA) cihazında FPIA (fluorescence polarization immuno assay) yöntemiyle ölçülmüştü. CsA düzeyi, düşük (70 ng/ml), orta (300 ng/ml) ve yüksek (600 ng/ml) konsantrasyonlardaki kontrollerde %7.6, %4.9 ve %6.2 bulunmuştur. Analitik sensitivite %95 CI'de 9.8 ng/ml'dir. 70,300,600 ng/ml'de bulunan ek iyileşme değerleri %90,3, %97,2 ve %102,3'dir. AM1 (M17)(500 ng/ml) metabolit ile %6.9 AM9 (M1) (250 ng/ml) metaboliti ile %10,8 çapraz reaksiyon göstermiştir. Referans aralık 0-300 ng/ml olarak alınmıştır.

Hastalardan 24'üne HLA 6/6 uyumlu, 4'üne ise HLA 5/6 uyumlu, aile içi vericilerden HKHT yapılmıştı. Hastaların 22'sine kemik iliği, 5'ine periferik kan kök hücre, 1'ine kordon kanı verilmişti. Hazırlık rejimi olarak 21 hastaya klasik bir hastaya ise myeloablatif rejim, 7 hastaya ise hafifletilmiş rejim verilmişti. Myeloablatif rejim olarak Busulfan (iv busulfex doz, yaşa göre uyarlanmış olarak 12.8-16mg/kg total doz), + siklofosfamid (120-200mg/kg total doz) +/- melfalan, ATG veya etoposid, Busulfan içermeyen myeloablatif rejim olarak TVI+siklofosfamid+etoposid kullanılmıştı. Hastaların 20'sinde busulfan içeren rejim verilmişti. Hafifletilmiş rejim alan hastalarda ise Siklofosfamid, fludarabin, ATG veya düşük doz busulfan (6mg/kg total doz) kombinasyonları kullanılmıştı (Tablo 3.4). Destek tedavi olarak, oral siprofloksasin profilaksisi, flukonazol, iv immünglobulin ve asiklovir verilmişti. Trimetoprim sulfametoksazol ise engraftman sonrası başlanmıştı.

Siklosporin, GVHH profilaksisi olarak -1.günde 3mg/kg/gün iv 12 saat ara ile (saat 09.00 ve 21.00) kullanılırken, hastaların beslenmesinin ve mukozitin düzelmesinden sonra iv CsA dozunun 2 katı dozda oral mikroemulsiyon forma geçilmişti. C0 düzeyleri 150-250 ng/ml düzeyinde tutulacak şekilde CsA dozlarında % 10-20`lik değişiklikler yapılmış, GVHH gelişmeyen hastalarda hastalık tanısı ve hastanın özellikleri göz önünde bulundurularak, CsA 1-3.aydan itibaren azaltılmaya başlanıp 3-6 ay sonunda kesilmişti. Talasemi ve aplastik anemi tanısı olan hastalarda CsA, HKHT sonrası 9-12.aya kadar devam edilmişti.

Graft versus host hastalığı profilaksisi için 24 hastada CsA yanında metotreksat da verildi. Metotreksat +1,+3,+6. günlerde intravenoz olarak 10 ve 8 mg/m² dozunda verilmişti. Kordon kanı transfüzyon yapılan hastalarda metotreksat yerine metilprednizolon (MP) verilmişti. Akut GVHH gelişen hastalarda 2 mg/kg/gün iv MP verilerek CsA C0 düzeyleri >200ng/ml tutulacak şekilde doz değişiklikleri yapılmıştı. İlerleme gösteren veya cevap vermeyen hastalarda MP dozu 5-20mg/kg/gün olarak verilirken, 3 hastaya mikofenolat mofetil (cell cept) verilmişti.

Graft versus host hastalığı tanısı klinik ve laboratuvar bulgular ve cilt biopsisi ile yapılırken, +100. güne dek görülmüşse akut, +100. günden daha sonra görülmüşse kronik GVHH olarak değerlendirilmişti. Akut GVHH evrelemesinde Glucksberg sınıflaması kullanılırken kronik GVHH sınırlı ve yaygın olarak derecelendirilmişti (Schulman sınıflaması) (146). Venooklüzif hastalık veya sinüzoidal obstrüksiyon sendromu tanısı, Seattle kriterlerine göre konulmuştu (147).

Mukozit: Sınıflamasında CTC (Common Toxicity Criteria, National Cancer Institue, 2002) kriterleri dikkate alınmıştı.

Hipertrikozis: Virilizan kıllanma bölgeleri (sakal, bıyık, genital bölge) dışındaki alanlardaki tüylenmede artış ve koyulaşmanın varlığı hipertrikozis olarak adlandırıldı.

Gingival hipertrofi: Gingivanın, normalden kabarık ve dişe doğru uzaması diye tanımlanmıştır.

Jinekomasti: Meme dokusunun normale göre büyümesi olarak tanımlanmıştır.

Tablo 3.4. Hastaların demografik ve HKHT ile ilgili özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	20	71,5
Kız	8	28,5
Yaş		
7 yaş ve üzeri	12	43,0
7 yaş altı	16	57,0
Tanı		
Malign	8	28,5
Akut myeloblastik lösemi	4	
Akut lenfoblastik lösemi	2	
Kronik myelositer lösemi	1	
Juvenil myelomonositer lösemi	1	
Malign olmayanlar	20	71,5
Talasemi majör	5	
Aplastik anemi	4	
Osteopetrozis	3	
Lökodistrofi	3	
Farkoni Aplastik Anemi	1	
Hemofagositik sendrom	1	
Hurler sendromu	1	
CD3 reseptör defekti	1	
Konjenital diseritropoetik anemi	1	
HLA uyumu		
6/6 uyum	24	85,7
5/6 uyum	4	14,3
Hazırlık rejimi		
Klasik myeloablatif	21	75,0
Hafifletilmiş	7	25,0
Busulfan		
Alan	20	71,5
Almayan	8	28,5
HSC dozu		
$\leq 3 \times 10^8$ /cekirdekli hücre/kg	2	7,2
$> 3 \times 10^8$ /cekirdekli hücre/kg	26	92,8

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for windows 11.5 yazılımı ile gerçekleştirildi. İki sayısal değişken arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. İki grup arasında CsA doz /kilo değerlerinin farklı olup olmadığı Mann Whitney U testi ile incelendi. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda Kruskal Wallis testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. SONUÇLAR - BULGULAR

Yirmisekiz hastadan toplam 113 örnekte C0 ve C2 düzeyleri incelendi. İncelemeye alınan hastalarda C0 ve C2 düzeyleri +13 ile +64. günler arasında (ortanca +37.gün) bakılmıştı. Hastaların ortalama izlem süresi 10 ay (2ay-37 ay) idi.

Hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalama düzeyleri Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalama düzeyleri

	n	Ortalama	(min-max)
Na	28	137,7±1,8 mEq/L	(133-142)
K	28	4,3±0,3mEq/L	(3,5-5,1)
Üre	28	17,3±5,5 mg/dl	(7,8-32,5)
Ürikasit	28	4,4±1,3 mg/dl	(1,4-7,8)
ALT	28	50,7±24,5 mg/dl	(20-111,8)
AST	28	51,8±38,05 mg/dl	(18-152,4)
Total bilirubin	28	0,5±0,3 mg/dl	(0,25-1,8)
Direkt bilirubin	28	0,1±0,08 mg/dl	(0,03-0,3)
Trigliserit	27	260,5±125 mg/dl	(105-691)
Kolesterol	27	180,1±45,9 mg/dl	(102-285)
LDL	24	94,2±50,8 mg/dl	(50,3-15,4)

LDL: Düşük densiteli lipoprotein

C0 ve C2 düzeyleri ve C2/0`in biyokimyasal parametreler ile ilişkisi Tablo 4.6 de gösterilmiştir.

C0 ve C2 düzeyleri ile serum kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki (sıra ile p=0.038,p=0.02) saptandı.

C0 ve C2 düzeyleri ile serum potasyum düzeyleri arasında ise istatistiksel

anlamli negatif iliski (sıra ile $p=0.026, p=0.00$) gözlendi.

Diğer biyokimyasal parametreler (Na, üre, ürik asit, trigliserit, kolesterol, LDL, ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin) ile C0, C2 ve C2/0 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı iliski bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. C0, C2 düzeyi ve C2/0 oranıyla biyokimyasal parametreler ve engraftman günü arasındaki iliski

	C0 (ng/ml)		C2 (ng/ml)		C2/0	
	p	r	p	r	p	r
Na	0,96	0,001	0,285	0,2	0,51	0,37
K	-0,026*	-0,42	0,000*	-0,64	0,072	-0,34
Üre	0,67	0,83	0,95	0,1	0,35	-0,18
Kreatinin	0,038*	0,39	0,02*	0,43	0,49	0,13
Ürik asit	0,4	0,16	0,35	0,18	0,96	0,01
Trigliserit	0,35	0,18	0,38	0,17	0,69	0,07
Kolesterol	0,19	0,25	0,61	0,1	0,55	-0,11
LDL	0,61	0,38	0,48	0,14	0,48	-0,14
ALT	0,82	-0,43	0,61	0,1	0,42	0,15
AST	0,72	-0,6	0,8	0,04	0,73	0,06
Total bilirubin	0,28	-0,21	0,63	-0,09	0,35	0,18
Direkt bilirubin	0,59	-0,1	0,89	0,02	0,37	0,17
Engraftman günü	0,07	-0,34	0,15	-0,27	0,31	0,19

$p<0,05$

LDL: Düşük densiteli lipoprotein

Siklosporinin yan etkilerinden hipertikozis, gingival hipertrofi ve jinekomasti de sırayla, 20, 11 ve 4 hastada gelişti. Bu etkilerin gelişmesi ile C0,C2 düzeyleri, C2/0 oranı ve mg/kg verilen dozlar arasında bir iliski saptanmadı (Tablo 4.7). Tablo

4.7’de C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranının hipertrikozis, gingival hipertrofi, jinekomasti ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4.7. C0, C2 ve C2/0 oranının hipertrikozis, gingival hipertrofi, jinekomasti ile ilişkisi

	n	%	C0 (ng/ml)	C2(ng/ml)	C2/0
Hipertrikozis					
Var	20	71,5	144,3±58,8	674,3±246,5	5,1±0,9
Yok	8	28,5	141,1±44,9	612,4±259,0	4,9±1,1
p			0,6	0,88	0,71
Gingival hipertrofi					
Var	11	39	133,4±43,3	559,46±232,7	4,6±1,4
Yok	17	61	166,1±63,0	745,0±256,3	5,0±1,0
p			0,16	0,13	0,29
Jinekomasti					
Var	4	14	137,0±28,3	571,1±248,6	4,8±2,0
Yok	24	86	156,0±61,7	688,9±262,8	4,8±1,0
P			0,79	0,47	0,69

C0 ve C2 düzeyleri ve C2/0`in hematolojik parametreler ile ilişkisi:

Tablo 4.8’da hematolojik parametreler ile C0, C2 düzeyleri ile C2/0 oranı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Hematolojik parametreler içinde hemoglobin değeri ile C0 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.035$) doğru orantılı ilişki var iken, C2 ve C2/0 ile Hb değeri arasında ilişki bulunmadı. Beyaz küre ve trombosit değerleri ile C0, C2 ve C2/0 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.8). Çalışma süresi içinde hastaların hiçbiri eritrosit transfüzyonu almamıştı.

Tablo 4.8.Hemoglobin, beyazküre, trombosit düzeylerinin C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranıyla ilişkisi

	C0	C2	C2/0
	p	P	p
Hb	0,035*	0,08	0,88
BK	0,76	0,64	0,89
Tromb	0,25	0,35	0,96

P< 0,05 Hb: Hemoglobin, BK: Beyazküre

Tablo 4.9. da ortalama hemoglobin, beyazküre, trombosit düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 4.9.Ortalama hemoglobin, beyazküre, trombosit düzeyleri

	n	Ortalama	(min.-max)
Hb	28	10.3mg/dl	8.7-11.8
BK	28	4966/mm ³	1050-18683
Tromb	28	118.442/mm ³	15500-391250

CsA oral forma gecis günü: Hastalarda iv formdan oral mikroemulsiyon forma geçiş günü kök hücre infuzyonunun ortalama +18±3,4gün (+10 ile +24.gün) idi.

Beyaz küre engraftman günü: Ortalama beyazküre engraftman günü +16.03±3,97 gün (9-26 gün) olarak bulundu, CsA'nin orale geçiş günü ile engraftman günü arasında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0,760).

Siklosporin kan konsantrasyonu:

C0 konsantrasyonu ortalama :153,3±58,1 (82,81-294,0) ng/ml

C2 konsantrasyonu ortalama: 672,1±259,8 (215,0-1229,0) ng/ml

C2/0 oranı ortalama: 4,88±1,2 (2,3-7,12) bulundu.

Tablo 4.5’de ortalama C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranı görülmektedir.

Tablo 4.10. Ortalama C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranı

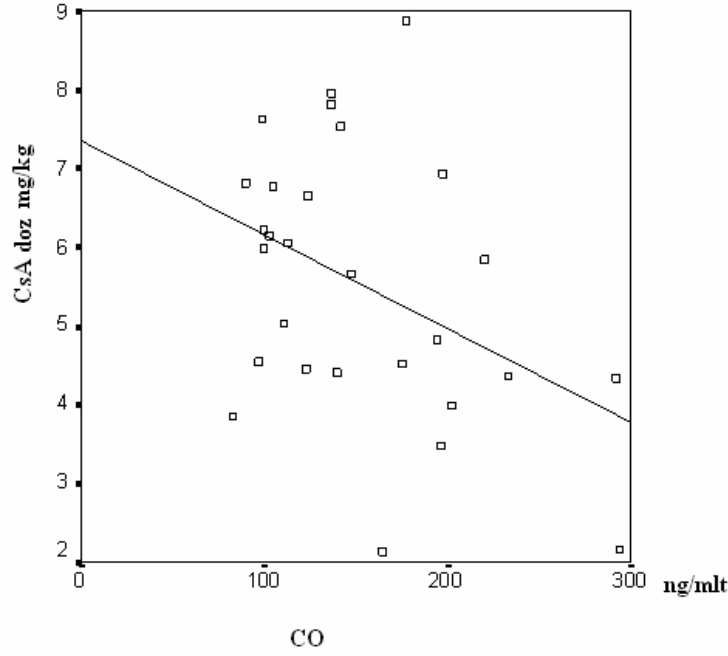
n	C0 ortalama ng/ml (min-max)	C2 ortalama ng/mlt (min-max)	C2/0 (min-max)
28	153,3±58,3 (82,8-294,0)	672,1±259,8 (215,0-1229,0)	4,8±1,2 (2,3-7,1)

Beklenildiği gibi pearson korelasyon analizlerinde C0 ve C2 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.001$, $r: 0.795$)

Siklosporin dozu: Oral verilen CsA dozu ortalama $5,5 \pm 1,7$ (2,1-8,8) mg/kg/gün idi. Bu dozun, yaş, cinsiyet, akut ve kronik GVHH, mukozit, VOH oluşumu, hazırlık rejimi, hastalığın malign olup olmaması ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. CsA dozu ile C2, C2/0 oranıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken C0 düzeyi ile doz arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptandı. ($p= 0,032$) (Tablo 4.11). Şekil 4.4. Tablo 4.11’de siklosporin dozunun C0, C2 düzeyi ve C2/0 oranı yaş cinsiyet ve komplikasyonlar ile ilişkisi görülmektedir. Şekil 4’de CsA dozu ile C0 arasındaki ilişki görülmektedir. Oral verilen CsA dozu ile biyokimyasal parametreler (Na, K, üre, ürik asit, kreatinin, trigliserid, kolesterol, LDL kolesterol, total ve direkt bilirubin) ve hemoglobin, beyaz küre ve trombosit değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 4.11. Siklosporin dozunun C0, C2 düzeyi C2/0 oranı, yaş, cinsiyet ve komplikasyonlar ile ilişkisi

	CsA doz/kg (5.53±1,7) mg/kg
	p
C0	-0,032
C2	0,363
C2/0	0,275
Yaş	0,71
Cins	0,33
Akut GVHH	0,95
Kronik GVHH	0,69
Mukozit	0,36
VOH	0,48
P< 0.05	



Şekil 4.4. C0 ile CsA doz arasındaki ilişki

C0 ve C2 düzeyleri ve C2/0`in transplantasyon komplikasyonları ile ilişkisi:

Çalışmaya alınan 28 hastadan 1 tanesi exitus olmuş olup sayının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılmamıştır.

Tablo 4.12`de C0, C2 düzeyleri ile C2/0 oranının yaş, cinsiyet, hastalık türü, hazırlık rejimi ve komplikasyonlar ile ilişkisi gösterilmiştir.

Akut Graft Versus Host Hastalığı olan 8 hastada, olmayan hastalara göre ortalama C0 düzeyi yüksek olup, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı idi. (sırasıyla C0 $195,38 \pm 58,3$ ng/mlt, $136,48 \pm 50,06$ ng/mlt, $p = 0,013$). C2 düzeyi, C2/0 oranı ile akut GVHH olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kronik GVHH olan 5 hasta ile olmayan hastalar arasında da C0, C2 ve C2/0 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.12).

Veno-oklüzif hastalık, 3/28 hastada gelişirken, 13 hastada evre 3-4 mukozit gözlemlendi. VOH veya mukozit olan ve olmayan hastalar arasında C0, C2 ve C2/0 oranı arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. VOH olan 3 hastanın

ortalama C0,C2 ve C2/0 değerleri sırayla 103ng/ml, 544ng/ml ve 5.3 iken olmayan hastalarda değerler 159ng/ml, 687ng/ml ve 4.8 bulundu. Belirgin farklı değerlere rağmen VOH gelişen hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık gösterilmediği dūřınıldı ($p=0.081$)(Tablo 4.12).

Yedi yaştan kőuk olan hastalarda 7 yaş ve őzeri hastalara göre C2 dőzeyleri istatistiksel anlamlı olarak dőřuk bulundu ($p=0.023$) (Tablo 4.12).

Cinsiyet ile C0, C2 dőzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamasına rağmen kız hastalarda C0 dőzeylerinin daha yőksek olduğu (C0 kızlar 170 ng/mlt, C0 erkekler 146 ng/mlt) gőrőldő (Tablo 4.12).

Hastalığın malign veya non-malign olması da CsA konsantrasyonları ve dozu ile ilişkili bulunmadı. Malign hastalıklarda C0 dőzeylerinin daha yőksek olmaya eğilimli olduğu gőrőldő (168 ve 146ng/ml) (Tablo 4.12).

Hazırlık rejiminin klasik myeloablatif veya hafifletilmiş olması, rejim sırasında busulfan alıp almadığının C0, C2, C2/0 oranıyla arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Yine de busulfan ve klasik myeloablatif rejim alan hastalarda C0 kan dőzeyinin daha dőřuk seyrettiği ve C2/0 oranının yőksek olduğu dikkati çekti. (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. C0, C2, C2/0 oranı ile yaş, cinsiyet, hastalık türü, hazırlık rejimi ve komplikasyonlar ile ilişkisi

	n	C0(ng/ml)	C2(ng/ml)	C2/0
Cinsiyet				
K	8	170,2±44,3	692,2±239,5	4,6±1,2
E	20	146,5±62,5	664,0±273,0	5±1,1
P		0,140	0,542	0,647
Yaş				
7 yaş altı	16	137,9±54,5	588,8±261,9	4,5±1,2
7 yaş üzeri	12	173,7±58,6	783,1±220,4	5,2±1,1
p		0,063	0,023*	0,114
Hastalık türü				
Malign	8	168,4±63,2	702,3±255,5	4,5±1,1
Nonmalign	20	146,1±55,8	657,8±267,5	5,0±1,2
p		0,313	0,676	0,268
Akut GVHH				
(+)	8	195,3±58,3	792,6±230	4,3±0,8
(-)	20	136,4±50,06	623,9±260,5	5,0±1,2
p		0,013*	0,127	0,115
Kronik GVHH				
(+)	5	195,5±58,	811,54±263,5	42,8±0,5
(-)	23	144,1±54,9	641,8±254,6	5,0±1,2
p		0,087	0,197	0,267
VOH				
(+)	3	103,4±19,8	544,4±161,6	5,3±0,9
(-)	25	159,3±58,4	687±267,3	4,8±1,2
p		0,081	0,281	0,393
Hazırlık				
Klasik	21	146,38±53,4	647,28±243,9	4,9±1,3
Hafifletilmiş	7	174,1±70,8	746,7±311,1	4,5±0,8
p		0,326	0,381	0,233
Busulfan alma				
Evet	20	146,6±54,8	668,89±228,6	5,12±1,18
Hayır	8	169,7±66,6	680,2±344	4,2±1,1
p		0,334	0,879	0,067
Mukozit				
Evet	13	162,9±59,4	693±267,4	4,7±1,3
Hayır	15	144,9±57,6	653,9±260,9	4,9±1
p		0,42	0,87	0,9

p<0,05

5. TARTIŞMA

Siklosporinin farmakokinetik yapısı, çocuklarda erişkinlerine göre oldukça farklıdır. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda etkili CsA kan düzeyine ulaşılması nakil yapılan böbreğin kaybedilme olasılığını artırmaktadır. Hem pediatrik hem de erişkin hastalarda oral absorpsiyon tam değildir. Erişkin kemik iliği nakli olan hastalarda biyoyaralanım %20-50 arasında iken pediatrik kalp nakli yapılan hastalarda biyoyaralanım %26, renal transplantasyon hastalarında %30.8 olduğu bildirilmiştir. CsA, tedavi edici dozu minimum konsantrasyonda tam etkiyi gerçekleştirmelidir. CsA'nın fazla miktardaki dozları nefrotoksisite, hepatotoksisite, nörotoksisite, hipertansiyon, dislipidemi gibi yan etkilere yol açacaktır. Biyoyaralanım bireyden bireye değişir. Benzer dozlar bazı bireylerde akut rejeksiyon yaparken, bazı bireylerde toksik etki oluşturabilmektedir (5,6,107).

Siklosporinin hematopoetik kök hücre ve organ nakillerindeki büyük avantajına rağmen pek çok organa toksik etkisi olabilir. En sıklıkla rastlanan nefrotoksisitedir. Renal fonksiyon değerlendirilmesi kreatinin ölçümü ve glomeruler filtrasyon hızı tayini ile yapılmaktadır. Ürenin artışı böbrek kan akımındaki azalmayı gösterirken, kreatinin değerindeki yükselmeler renal hasara işaret edebilmektedir (104-106,148). Kardiak transplantasyon yapılan ve 12 ay CsA alan hastalarda glomeruler filtrasyon hızında azalma, fokal glomeruler skleroz ile beraber tubulointerstisyel hasar saptanmıştır (105). Ayrıca yaşları 13-49 arasında olan HKHT yapılan hastalarda %90 oranında renal fonksiyon bozukluğu geliştiği, transplantasyon sonrası birkaç hafta içinde kreatinin düzeylerinin yükseldiği ve yüksek CsA düzeyi ile orantılı olduğu ve renal fonksiyon bozukluğunun çoğunlukla CsA düzeyinin azaltılmasını takiben geri döndüğü bildirilmiştir (149). Bir çalışmada HKHT yapılan hastalarda 24 saatlik devamlı CsA infüzyonu sonrasında üre ve kreatinin değerlerinde yükselme olduğu, kreatinin klirensinin renal fonksiyonları gösteren güvenilir bir kriter olmasına rağmen düzenli takip edilmediği için nefrotoksisite takibinde kreatinin ve üre değerlerinin kullanılmasının daha pratik bir yöntem olduğu belirtilmiştir(150,151). Ünitimizde hastalardan GFH ölçümü, sıklıkla düzenli yapılmasına rağmen yaşı küçük çocuklardan 24 saatlik idrar toplama zorluğu nedeniyle tüm hastalardan GFH ölçülememiştir. CsA düzeyleri, ile serum kreatinin

düzeyi arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin C2 düzeyi ile daha belirgin olması C2 düzeyinin nefrotoksisitenin monitorizasyonu için pediatrik HKHT hastalarında uygun bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Hiperüriseminin CsA tedavisinin %30-84 ünde görüldüğü bildirilmiş ve başlıca nedenin CsA'nın renal fonksiyonları azaltmasına ve diüretik kullanımına bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tubuler hasara bağlı klirens değişkenliğinin de etkisi üzerinde durulmuştur. HKHT ve böbrek nakli olan ve CsA kullanan hastalar sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında hiperüriseminin sırayla %36 ve %53 oranında bulunduğu bildirilmiştir. Her 2 hasta grubunda CsA'ya bağlı GFH'nın azaldığı, bu nedenle hiperüriseminin geliştiği saptanmış, ayrıca üre ve kreatinin yüksekliğinin paralel seyrettiği görülmüştür. İki transplantasyon grubunda GFH azalmasıyla hiperürikasidemi oluştuğu ve böbrek ve kemik iliği nakli açısından bunun farklı olmadığı hatta artan ürik asit düzeyinin sağlıklı kontroller ile arasında fark oluşturmadığı görülmüştür. Bu çalışma sonucunda ürik asit klirensinin CsA tedavisinden etkilenmediği fakat hiperüriseminin CsA'nın renal toksik etkisinin bir bulgusu olduğu, GFH daki düzelmeye normale döneceği sonucuna varılmıştır (105-107,148-151). Çalışmamızda, C0, C2 düzeyi, C2/0 oranı ve CsA dozu ile üre, ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

İn vivo ve in vitro çalışmalar, CsA'nın renal tubuler fonksiyonu etkilediğini ve elektrolit bozukluğu yaptığını göstermiştir. Na-K- ATPaz pompasını etkileyerek hipoaldosteronizm yoluyla hiperkalemi, hiponatremi oluşturduğu gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları kortikal kanal toplayıcı hücrelerde CsA etkisiyle potasyum sekresyonunda inhibisyon oluştuğunu göstermiştir (149-151). HKHT yapılan hastalarda CsA ile hiperkalemi görüldüğü belirtilmiştir (149). Erişkin hastalarda normal böbrek fonksiyonları ile birlikte hiperkalemi saptanmıştır (152). Fleming ve ark. (153) ise kemik iliği nakli yapılan 2 hastada CsA kan düzeyindeki artışa eşlik eden hiperkalemi ve normal aldosteron düzeyi saptayarak, hipoaldosteronizm dışında aldosteronun böbrek hücrelerine karşı duyarlılığının da etkili olacağını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise, bu bulguların aksine C0 ve C2 düzeylerinin serum K⁺ düzeyleri ile negatif ilişki gösterdiği saptanmış, özellikle C2 düzeyleri ile hipokalemi arasında korelasyonun çok belirgin olduğu dikkati çekmiştir. CsA

kullanımına bağlı hipokalemi görülmesi ise oldukça nadir olup böbrek transplantasyonu yapılan ve CsA kullanan hastalarda bildirilmiştir. Bu sürpriz sonucun diüretik kullanımı nedeniyle değil, açıklayamadıkları farklı sebeplerden dolayı olabildiğini belirtmişlerdir. Aynı hasta grubunda ise CsA'nın renal tubuler toksisite ile hiponatremiye yol açabileceği de belirtilmiştir (150). Çalışmamızda serum C0 ve C2 düzeyi ile serum K⁺ düzeyi arasında negatif bir ilişki saptanmış ancak Na düzeyi ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bulgular, CsA'nın, Na-K-ATP mekanizmasını inhibe etmesi dışında farklı bir renal toksik etkisi olabileceğini, özellikle çoklu ilaç etkileşimleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. CsA'nın uyardığı hipertansiyonun mekanizması tam olarak açık değildir. Renal aferent arteriollerde vasokonstriksiyon sonucu glomeruler filtrasyon hızının azalmasına bağlı su ve tuz retansiyonuna bağlı olabileceğini savunanlar vardır. Bazı araştırmacılar ise böbrekle ilgili olmaksızın sistemik vasküler rezistansa bağlı olarak geliştiğini savunmaktadır (154). Hastalarımızda iv CsA aldıkları dönemde sıklıkla hipertansiyon görülmektedir. Etiyolojide CsA yanında sıvı tedavisi, steroid ve diğer ilaçların da rolü olduğu bilinmektedir. Hastaların oral CsA aldıkları dönemde antihipertansif tedavileri azaltılarak kesilmiş, bu dönemde CsA'nın tansiyon üzerine etkisi incelemeye alınmamıştır.

Siklosporinin diğer önemli toksisitesi hepatotoksisitedir. Hepatositlerdeki glutatyon ile ilişkili detoksifikasyon reaksiyonlarını etkilemesi sonucu geliştiği bildirilmiştir. Hepatik glutatyonun azalması ile malondealdehid birikimi sonucu oksidan etki oluşmaya başlamaktadır (155,156). Farmakökinetik çalışmalar, hepatotoksisite oluştuğunda CsA biyoyararlanımında artış, klirensinde azalma ve CsA'nın kan seviyesinde artış olduğunu göstermiştir. Hepatik fonksiyon bozukluğu ile birlikte CsA'nın gastrointestinal sistemden emilimi de giderek azalmaya başlamaktadır. Total ve direkt bilirubin, ALT, AST ve ALP düzeylerinde artış toksisitenin en önemli göstergeleridir (157,158). Yüksek CsA dozlarında erken dönemde hepatotoksisite gelişmektedir. Uzun dönem CsA alan hastalarda da toksisite geliştiği gösterilmiştir. Böbrek transplantasyonu yapılan ve CsA kullanan 15 çocuk hastadan ALT ve AST yüksekliği ile seyreden hepatik bozukluğun, CsA doz ayarlamasıyla normal düzeye indiği gösterilmiştir (159). Başka bir çalışmada ise

böbrek transplantasyonu yapılan ve CsA kullanan 7 hastada 1.5-7.5 yıl arasında hepatik fonksiyon bozukluğu geliştiği, farklı immünsupresif tedaviye geçilmekle düzeldiği gözlenmiştir (108). Çalışmamızda CsA alan hastalarımızın ortalama ALT, AST, total bilirubin, direkt bilirubin değerleriyle C0, C2 ve C2/0 oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların 3'ünde VOH gelişti. Bu 3 hastanın C0, C2 ve C2/0 oranı, VOH gelişmeyen hastalara göre düşük bulundu. Venooklüzif gelişen hastalarda, hastalığın ilerlememesi için CsA dozu düşük tutulmuştur. Bu nedenle CsA düzeylerinin de düşük seyrettiği görülmektedir

Kandaki CsA, %33 oranında plazma proteinleri ve lipoproteinlere bağlanmaktadır. CsA, %46 oranında HDL, %31 LDL, %16 VLDL ve %8 oranında da başlıca albümin olmak üzere diğer proteinlere bağlanmaktadır. Yüksek yağlı yemek ve plazma lipoprotein düzeyi ile CsA'nın farmakokinetiği ve metabolizması ilişkisi tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar yüksek yağlı yiyeceklerin CsA'nın biyoyararlanımı artırdığını göstermiştir. Plazma lipidleri özellikle kolesterol CsA'nın hücre içine girmesini ve metabolizmasını inhibe etmektedir. Böylece yüksek kolesterol seviyesi CsA'nın klirensini artırarak yarılanma ömrünü kısaltmaktadır. CsA, reseptör aracılı endositozla LDL reseptörü taşıyan hücrelere girer ve LDL reseptörlerinin çokça bulunduğu karaciğer, endokrin bezler, böbrek ve yağ dokusunda depolanmaktadır. Bu nedenle plazma LDL düzeyinin düşük olduğu durumlarda toksisitesinin arttığı gösterilmiştir. Klinik çalışmalar farklı lipoprotein düzeylerinde CsA'nın kan düzeyini etkilediğini tedavi edici CsA düzeyinin ayarlanması gerektiğini, uzun dönem CsA kullanım sonucunda plazma lipoprotein düzeyinde değişiklikler yaptığını göstermiştir (1,90,92). Bir çalışmada HKHT yapılan ve CsA tedavi verilen hastalarda HDL- kolesterol seviyesinde azalma, LDL – kolesterol seviyesinde artma saptanmıştır (160). HKHT yapılan hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise, nakil sonrası 60 gün içinde kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol seviyesinde artış HDL kolesterol seviyesinde ise azalma saptanmış. CsA tedavisi kesildikten 30 gün sonra plazma lipid düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (161). HKHT yapılan bir çalışmada ise hastanın %58 inde 1-12 hafta arasında, yaş, cinsiyet, total parenteral beslenme, steroidden bağımsız olarak sadece CsA ile ilgili trigliserid yüksekliği saptanmıştır(162). Ayrıca kalp,

böbrek ve karaciğer transplantasyonunda CsA kullanıma bağlı kolesterol trigliserid ve LDL seviyesinde artış olduğu da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (162-165). Hastalarımız içinde kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol seviyesinde artış olanlar olmasına rağmen 0, 2 saat düzeyleri ve 2/0 oranıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Siklosporinin yan etkilerinden biri de nörotoksisitedir. Tremor başağrısı dışında bazen de posterior lökoensefalopati ve kortikal körlük yapabilmektedir(113). Hastalarımızın hiçbirinde iv CsA aldıkları dönemde sıklıkla rastlanan tremor, başağrısı gibi etkiler gözlenmedi.

Gingival hipertrofinin CsA tedavisi alan hastaların yaklaşık %30 unda görüldüğü bildirilmiştir. Gingival hipertrofi oluşumunda gingival inflamasyon, plak, ve uygulanan CsA doz ve süresinin etkili olduğu gösterilmiştir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda yapılan gingival hipertrofinin en çok CsA'nın kan seviyesi ve dozu ile ilişkili olduğu, ayrıca gingivitis ve plak oluşumunun da hipertrofi oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir (166). Bir çalışmada ise böbrek transplantasyonu yapılan ve CsA kullanan 60 hastanın 24 ünde gingival hipertrofi saptanmış ve tedavinin tacrolimusa döndürülmesiyle bulguların düzeldiği belirtilmiştir (167). Somacarnea ve ark. (129) yaptığı çalışmada CsA alan 100 erişkin kalp, karaciğer ve böbrek transplant hastasında %43 oranında gingival hipertrofi geliştiği bildirilmiş, hastalar arasında cinsiyet açısından fark bulunmazken, özellikle 10-19 yaşları arasında hipertrofinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Diğer yandan karaciğer ve kalp nakli yapılan hastalarda böbrek nakli yapılan hastalara göre daha fazla gingival hipertrofi saptanmış ve bu yan etkinin CsA kan düzeyi arttıkça daha belirgin olduğu, ayrıca gingival plak ve gingivitis oluşumunu gingival hipertrofi oluşumunda etkili olduğu, transplantasyon sonrası 5 ay içinde bulguların tamamen düzeldiği belirtilmiştir. Böbrek nakli yapılan çocuklar arasında yapılan bir çalışmada ise gingival hipertrofi ile C0, C2, C4 ve Cmax düzeyleri arasında ilişki bulunmamış fakat gingivitis ve gingival plak varlığının gingival hipertrofiyi arttırdığını belirtmişlerdir (168). HKHT yapılan hastalarla ilgili bir çalışmada ise %12,5 oranında gingival hipertrofi saptanmış olup CsA tedavisinin 8-365 günleri arasında (ortalama 75. günde) en fazla görülüp ortalama 6. ayda düzeldiği gingival plak, gingivitis ve CsA düzeyi ile ilişkili bulunmadığı belirtilmiştir (149). Çalışmamızda

%39 oranında gingival hipertrofi saptanmış, ancak C0, C2 ve C2/0 oranı ve CsA dozları ile gingival hipertrofi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. HKHT yapılan tüm hastalarımızın hazırlık rejimi öncesi rutin diş hekimi kontrol ve muayeneleri sırasında diş plaklarının temizlenip gingivitis tedavisi yapıldığı için bu 2 durumun gingival hipertrofi oluşumuna katkıda bulunmadığı düşünülmüştür. HKHT sonrası ilk 20 gün içinde daha belirgin olan bu istenmeyen etkinin, 2-3 ay içinde tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Gingival hipertrofi oluşumunda çoklu ilaç etkileşimi, doku düzey reseptörleri ve ırksal farklılıkların katkısı olabileceği düşünülmüştür.

Siklosporinin sık görülen dermatolojik yan etkisi hipertrikozisin, %44 hastada görüldüğü bildirilmiştir. CsA'nın bu etkisi deneysel hayvan çalışma modellerinde, tüysüz ve normal farelerde saptanmıştır. Özellikle tüysüz farelerde kıllanmada artış olması dikkat çekmiştir (169-172). Klinik çalışmalar CsA'nın indüklediği hipertrikozisin androjenik uyarı ile olmayıp, nonvirilizan tipte olduğunu göstermiştir. Çoğunlukla sırtta, kol, bacaklar, kulak kepçeleri, burun kanatlarında görülür. Hayvan çalışmaları, tüylenmede artış yanında kıl keratinizasyonunda ve kalınlığında da artış olduğunu göstermiştir (128). Karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonu yapılan ve CsA kullanan hastaların %69,6'ında hipertrikoz saptanmıştır. Bu etkinin kalp ve böbrek transplantasyonu yapılanlarda daha fazla olduğu ve cinsiyet, yaş ile arasında ilişki olmadığı, yüksek CsA düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca hipertrikozisin transplantasyon sonrası ilk 1 ay içinde en yüksek oranda olup, 1 yıl içinde azalarak kaybolduğunu gözlemlemişlerdir (172). Bir çalışmada böbrek nakli yapılan hastalarda transplantasyon sonrası 1-2 ay içinde sırt, ekstremitelerde belirgin hipertrikoz oluştuğu, bunun CsA kümülatif dozu ile ilişkili olmadığı ve 4-12 ay içinde giderek düzeldiği belirtilmiştir(168). Çalışmamızda % 71,5 hastada hipertrikozis gözlemlendi; ve CsA'nın 0 ve 2. saatleri ve 2/0 oranının hipertrikoz üzerinde etkisi olmadığı, hipertrikoz olan ve olmayan hastalara verilen CsA dozlarının da hipertrikozis ile ilişkili olmadığı görüldü. Hastalarımızda hipertrikozisin HKHT sonrası ilk 1 ay içinde en belirgin düzeyde olup CsA'nın azalmasıyla birlikte azaldığı ve HKHT sonrası 6 ay içinde giderek kaybolduğu görüldü. CsA periferik kan seviyesi ve CsA dozu ile hipertrikoz arasında ilişki bulunmaması, CsA'nın

hipertrikoz yapıcı yan etkisinin doku düzeyindeki ırksal ve kişisel genetik farklılıklar nedeniyle metabolik etkileşimler sonucunda olabileceğini akla getirmektedir.

Jinekomasti; siklosporinin en önemli endokrinolojik yan etkisi olarak görülmektedir. CsA prolaktin reseptörlerini etkileyerek hipotalamik prolaktin sekresyonunu artırır. CsA estradiolun 17- oksidasyon ve 2 hidroksilasyon ile yıkılmasını inhibe ederek östrodial düzeyinde de artış yapmaktadır. Ayrıca CsA'nın LH'yı artırarak da jinekomastiyi arttırdığı düşünülmektedir (173). Iaria ve ark. (174) karaciğer transplantasyonu olan ve CsA kullanan 2 erkek hastada hafif testosteron düşüklüğü ve LH artışı ile birlikte jinekomasti saptadıkları, CsA'nın 0 ve 2. saat düzeylerinin normal olduğunu ve ilaç değişiminden sonra 3 ay içinde bu bulgunun düzeldiğini belirtmişlerdir. Başka bir vaka raporunda renal transplantasyon sonrası CsA kullanımına bağlı jinekomasti gelişen hastada prolaktin seviyesinde yükseklik saptanmış ve cerrahi olarak meme dokusu küçültülmüştür. CsA kan düzeyi normal olan hastada Ca kanal blokörlerinin de jinekomasti gelişimine katkısı olduğunu belirtmişlerdir (173). Böbrek transplantasyonu sonrası CsA düzeyi normal olan, prolaktin düzeyi artışıyla jinekomasti gelişen başka vakalar da bildirilmiştir (134,175). Çalışmamızda %14 hastada jinekomasti saptanmış ve C0, C2 kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Her 2 grupta da C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranı birbirine yakın bulunmuştur. Bu çalışmada prolaktin düzeyleri değerlendirilmemiştir. Literatürde belirtildiği gibi CsA'ya bağlı jinekomastinin CsA kan düzeyinden bağımsız olduğu saptanmış ve doku düzeyindeki etkileşimler, LDL reseptörleri ile ilişkili mekanizmaların rolü olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda C0 değeri ile hemoglobin değeri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. CsA güçlü bir immünsupresör ajandır. Sitotoksik T lenfositleri özellikle IL2 gibi sitokinleri baskılayarak immünsupresör etkisini gösterir. CsA alan hastalarda hemoglobin değerinin yükseldiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diamond Blackfan anemili hastaların CsA tedavisi ile oldukça etkili şekilde tedavi edildiğini ve CsA'nın otoimmün hastalık gruplarında immünsupresör ajan olması nedeniyle kullanılabileceği belirtilmiştir (176,177). Diğer bir çalışmada ise CsA kullanan renal transplantasyon yapılan hastalarda CsA kullanmayan hastalara göre

daha belirgin eritrositoz olduğu saptanmıştır (178). HKHT'deki hem hazırlık dönemi hem de HKHT sonrasındaki dönemler sitokin fırtınasının ve immünolojik mekanizmaların çok etkili olduğu süreçtir. Hemoglobinin değerindeki yükselmenin CsA'nın immünsupresör etkisiyle sitokinler inhibe etmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. CsA kanda eritrositlere %50, lenfositlere %4-9, lökositlere %10-20 bağlanır ve plazmada %30-40 oranında bulunur (1,101). Plazmada hemoglobinin değeri arttıkça hemoglobine bağlı olan CsA da artma yani serbest kalan CsA miktarında azalma olacağı düşünülmüştür. Karaciğerde yıkılan CsA miktarı azalınca plazma CsA miktarında artış olacaktır. Çalışmamızda da C0 değeri ile hemoglobinin değeri arasında istatistiksel olarak pozitif ilişkinin bir sebebi olarak da artmış hemoglobine bağlı CsA miktarındaki artma, serbest CsA daki azalma nedeniyle hepatik yıkımının da azalması şeklinde açıklanabilir.

Yaş, pediatrik transplantasyon hastalarında CsA'nın kandan atılmasında önemli rol oynamaktadır. Yapılan 2 farklı çalışmada karaciğer ve kemik iliği transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda, CsA klirensinin ilk 10 yaşta en hızlı olduğu ve yaş ilerledikçe giderek azaldığını, erişkin yaş grubunda pediatrik yaş gruplarına göre kandan temizlemenin daha yavaş olduğu gösterilmiştir (107,179,180). Bu nedenle çocuklarda tedavi edici düzeye ulaşmak için daha yüksek dozlarda (mg/kg) kullanım önerilmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda etkili kan düzeyine ulaşamaması sonucu nakil yapılan böbreğin kaybedilme olasılığının arttığı bildirilmiştir (107). Çalışmamızda da 7 yaş altı hastalarda kan CsA düzeyi 7 yaş üzeri yaş gruplarına göre daha düşük olup, C2 düzeyinde bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Yaş ile ilgili olarak CsA'nın kan düzeylerinin farklı olması CsA'nın yüksek oranda lipoproteine bağlı olarak taşınmasının etkisi olduğu düşünülmektedir. Lipoprotein konsantrasyonu yaş ile birlikte artış gösterdiği için, yaş arttıkça lipoproteine bağlı CsA oranında artış olduğu ve serbest CsA oranı azaldığı için hepatik metabolizmanın azaldığı ileri sürülmektedir (181,182). Erişkin HKHT yapılan hasta grubu içindeki 8 pediatrik hasta dışında pediatrik HKHT hastalarında C2 düzey monitorizasyonu bildirilmemiştir. Bu çalışmada özellikle çocuklarda okul öncesi dönemde C2 düzeyi düşük bulunmuş, HKHT'ü yapılan çocuklarda C2 izleminin klasik kullanılan C0

monitorizasyonuna göre CsA metabolizmasını daha iyi yansıttığını ve izlemde daha yararlı olabileceğini düşündürmüştür(10).

Hematopoetik kök hücre nakli, birçok malign ve nonmalign hastalıklarda tek tedavi edici yöntem olmasına rağmen hazırlık rejimi ile ilgili toksisite, infeksiyon ve GVHH başarı oranını azaltabilmektedir. Akut GVHH HKHT den sonraki en önemli mortalite ve morbidite sebeplerinden biridir. Donör kaynaklı T lenfositlerin hastanın hücrelerine karşı oluşturduğu bu immünolojik atağın durdurulmasında CsA kritik önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar, CsA'nın metotreksat veya steroid ile birlikte kullanıldığında akut GVHH'nin önlenmesinde önemli ajan olduğunu göstermiştir. Buna rağmen pediatrik aile içi uyumlu donörden yapılan HKHT da bile akut GVHH riskinin %35 olduğu bilinmektedir(63-66). Schmidt (183) ve ark. yaptıkları çalışmada CsA serum seviyesinin 250 ng/dl üzerinde olan HKHT yapılan hastalarda GVHH riskinin azaldığı, bununla birlikte bazı hastalarda CsA düzeyini 200 ng/dl üzerine çıkmadığı görülmüştür. Martin ve ark.(184) çalışmasında ise HKHT yapılan çocuklarda transplantasyon sonrası ilk 2-3 hafta içinde CsA düzeyi 85 ng/dl altında olanlarda GVHH riskinde artış, 110 ng/dl olanlarda GVHH görmediklerini, erişkinlerde yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında CsA düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır. Przepiorka ve ark.(185) yaptıkları çalışmada ise HKHT sonrasındaki 2. haftada tespit edilen CsA düzeylerinin düşük olmasının akut GVHH ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. CsA'nın biyoyararlanımı HKHT yapılan hastalarda yaklaşık %30 civarında bulunmaktadır(%10-60). Absorbsiyon, CsA'nın safra tuzlarındaki emülsifikasyonu, safra alımı, yiyecek içeriği ve gastrointestinal motiliteye bağlı olarak değişmektedir. Bu nedenle CsA'nın yeni mikroemülsiyon formu Neoral emilim ve biyoyararlanım açısından daha etkin bulunmaktadır. Böbrek ve kalp transplantasyonu yapılan hastalarda mikroemülsiyon formunun biyoyararlanımının daha fazla olduğu görülmüştür. HKHT yapılan hastalarda intravenöz CsA dozu oral mikroemülsiyon formundaki CsA'ya çevrilerek hastalar izlemeye alınmış ve oral doza geçildiğinde dozun 2 katı şeklinde olan grupta etkili tedavi aralığı ulaştıklarını saptamışlardır. Oral dozu 3 katına çıkardıklarında özellikle nefrotoksisitenin arttığını belirterek 2/1 oranındaki oral CsA'nın GVHH önlemede etkili olduğunu belirtmişlerdir (2-6,20). HKHT'da hazırlık rejimi nedeniyle üst

gastrointestinal sistemde oluşan mukozit CsA'nın oral formunun absorpsiyonunu etkilemektedir. Bu nedenle mukozit bulguları gerileyene kadar CsA intravenöz kullanılması önerilmektedir. Schultz ve arkadaşları (186) HKHT yaptıkları erişkin hasta grubunda transplantasyondan 14, 28 gün sonra hastalardaki mukozit ve GVHH sırasında oral kullanılan CsA'nın Cmax ve AUC değerlerini artırdığını saptamışlardır. Gastrointestinal inflamasyon, kapiller permeabiliteyi artırarak ve barsak damar epitelinde çoklu ilaç rezistansını azaltarak epitel hücresinde barsak lümenine CsA atılımını azaltmakta böylece kan CsA düzeyini artırmaktadır. Çalışmamızda mukozit olan $n=13$ (%46,5) hastalarda C0 ve C2 düzeyleri (sırasıyla $162,95 \pm 59,4$ ng/ml, $693,07 \pm 267,4$ ng/ml) mukozit olmayan 15 hastadan (sırasıyla $144,5 \pm 57,6$ ng/ml, $653,9 \pm 260,9$ ng/ml) daha yüksek bulunmuş ancak, C0, C2 düzeyleri ve C2/0 oranında mukozit olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Siklosporinin gerçek farmokokinetik ve farmakodinamik yapısını gösteren plazma düzeyinin ne olduğu hala tartışılmalıdır. Terapötik indeksi dar toksisitesi fazla olan bu ilaçta monitorizasyon oldukça önemlidir. Geleneksel örnekleme günde 2 defa kullanılan CsA'nın alımından 12 saat sonra ilaç alımından önce alınan C0 düzeyidir. Bu yöntem pratik olsa da, sensitivitesi yeterli değildir. Yapılan diğer çalışmalar CsA'nın AUC değerinin etkili olduğunu göstermiştir. Fakat klinik kullanım pratik değildir. CsA aktivitesini zamana bağımlı değil konsantrasyona bağımlı olarak gerçekleştirir. Alındıktan 2 saat sonra (C2) pik düzeyi 800–2285mg/dlt olduğunda %70-96 oranında kalsinorin inhibisyonu yaptığı ve T hücrelerden açığa çıkan IL-2 inhibe ettiği gösterilmiştir (11). Bazı araştırmalarda C2 düzeyi renal, karaciğer, kalp transplantasyonları sonrasında graft rejeksiyonu yönünden ilacın etkinliğini en iyi gösteren değer olduğu anlaşılmıştır. Halen solid organ nakli yapılan pek çok merkezde CsA'nın 0. veya 2 saat değerleri ölçülmekte, etkinlikleri hakkında farklı veriler mevcuttur. Böbrek ve karaciğer nakli yapılan ve oral CsA (Neoral) kullanan hastalarda C2 monitorizasyonunun C0 ölçümüne göre graft rejeksiyon oranını azalttığı gösterilmiştir (75). Erişkin ve pediatrik böbrek nakli yapılan hastalarda yapılan araştırmalarda da C2 düzeyinin akut graft atılımını en iyi gösteren değer olduğu bildirilmiştir. Buna rağmen, pek çok yazar oral CsA'nın

gastrointestinal motilite, alınan yiyecekler ve ilaçlar ile etkileşimi nedeniyle tek başına C2 ölçümünün güvenilirliği kesin olmadığını belirtmektedir (187,188). HKHT yapılan hastalarda ise C2 monitorizasyonu için yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Hendriks ve arkadaşları 18–65 yaş arası HKHT yapılan hastalarda 3 mg/kg/gün 12 saat oral verilen CsA'nın 2 saatlik kısa infüzyonu sonrasında (%83 hastada) ölçülen C2 değeri 659 – 1400 mg/dl bulmuş ve aynı dozda 24 saatlik devamlı CsA infüzyonu yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında toksisite veya yan etki açısından fark saptanmamış, >800 mg/dl C2 ölçümünün kalsinorin inhibisyonu için yeterli olacağını belirtmişlerdir (11).

Barkhlatt ve arkadaşları (10) oral CsA kullanan 8 çocuk, 50 erişkin HKHT yapılan hastaların HKHT sonrası 3 aylık sonuçlarını incelemişlerdir. CsA 1,5-6,25mg/kg'dan oral günde 2 defa uygulanmıştır. Bu çalışmada HLA uyumlu kardeşten HKHT yapılan hastalarda ortalama C0 130 (93±265)ng/ml, C2 554 (196±988)ng/ml, akut GVHHde C2 539(196±988)ng/ml saptanmış ve akut GVHH ile C2 düzeyi arasında ilişki bulunmamıştır. C2/0 oranı ise ortalama 3,6 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ortalama C0 153,31 (82,8-294) mg/dl, C2 672,13 (215-1229) mg/ dl C2/0 oranı 4,8 (2,3-7,1) idi. Ortalama oral CSA kullanım dozu 5,5(2,1-8,8)mg/kg idi. Akut GVHH'da C0 195,3(104±294)mg/dl, C2 792,6 (534,5±1229) mg/dl olup, akut GVHH olmayan hastalara göre bu değerler yüksek bulundu. Akut GVHH olanlarda C0 düzeyi olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,013). Çalışmamızda, C2 ölçülen dönem oral CsA kullanımına geçilen ve GVHH gelişme süresini kapsadığından C0 değerindeki yükseklik, GVHH gelişen hastalarda C0 düzeyine göre CsA doz ayarlamasının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu nedenle, GVHH ile CsA düzeyi arasındaki ilişkinin önemli olmadığı, doz ayarlamasının bir sonucu olduğu kanısına varılmıştır.

Siklosporinin metabolizmasının ve klirensinin pek çok ilaçtan etkilendiği bilinmektedir(1). Çalışmamızda klasik hazırlık rejimi ve busulfan olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafifletilmiş hazırlık rejimi alan ve busulfan olmayanlara göre CsA düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğün ilaç etkileşimleri nedeniyle oluştuğunu düşünülmüştür. Hastalarda CsA düzeyi bakılan dönem, hazırlık rejimi bitiminden en erken 2 hafta sonra olmasına rağmen, yoğun

rejim, özellikle busulfan alan hastalarda mukozit, doku hasarı, yüksek inflamatuvar sitokin düzeyleri ve ilaç etkileşimlerinin daha fazla olduğu, bu nedenle ilaç metabolizma farmakokinetiğinin etkilenmesinin rolü olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda, CsA dozu, C2 düzeyi, C2/0 oranından etkilenmezken C0 düzeyiyle arasında negatif bir ilişki saptandı. Bu da hastalarımızdaki CsA doz ayarlamasını 0, saate göre yaptığımızın bir sonucu olduğunu göstermiştir

Sonuç olarak; oral CsA kullanılan dönemde C0,C2 düzeylerinin incelendiği bu çalışmada HKHT hastalarında C0 ve C2 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuş, artan CsA düzeyinin serum kreatinin düzeyinde görülen artmanın istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür.CsA düzeyi ile, serum potasyum seviyesi arasında ise istatistiksel anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır. Gingival hipertrofi, jinekomasti, hipertrikozis gibi yan etkilerin C0, C2 düzeyleri ve CsA dozundan etkilenmemiş olması ise bu dokularda hücre düzeyindeki metabolik etkileşimlerin, belki ırka bağlı özelliklerin etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. CsA'nın 2. saat düzeyinin 7 yaş altı ve üstü çocuklarda istatistiksel anlamlı olarak farklı bulunmuş vve küçük yaşta artmış klirensle bağlı düşük düzeyler olduğu gözlenmiştir. Ayrıca serum kreatinin ve potasyum düzeyine olan etkisinin de özellikle C2 ile daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda CsA'nın toksisite takibinde ve csA'nın metabolizmasını yansıtmaları açısından, C2 monitorizasyonunun yararlı olacağını düşündürmüştür. Öte yandan C0 düzeyinin transplantasyon komplikasyonları özellikle GVHH ilişkisinin bulunması ise pratiğimizde doz ayarlamasında C0 düzeyinin dikkate alındığının bir yansıması olarak kabul edilmiş, önemli bir anlamlılık ilişkisi olmadığı düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR VE ÖZET

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan çocuk hastalarda oral siklosporin kullanımının metabolik etkileri, komplikasyonlar ve istenmeyen etkiler gelişmesindeki rolünü araştırmak amacıyla 28 hastada retrospektif olarak planlanan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Serum kreatinin düzeyleri ile C0 ve C2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki (sırasıyla $p=0,038$, $p=0,02$) bulunmuştur (Tablo 4.8).
2. Serum potasyum düzeyleri ile C0 ve C2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki (sırasıyla $p=0,026$, $p=0,00$) saptanmıştır. Bu bulgunun siklosporinin Na-KATPaz pompasının inhibe ederek hiperpotasemi yapıcı etkisi dışında farklı bir mekanizmayla gerçekleşmiş olabileceği ve ilaç etkileşimlerinin rolü olabileceği düşünülmüştür.
3. Diğer biyokimyasal parametreler (Na, üre, ürik asit, ALT, AST, lipid profili, total ve direkt bilirubin) ile C0, C2 düzeyi ve C2/0 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.8).
4. Siklosporin kullanımı sırasında sık görülen hipertrikozis, gingival hipertrofi, jinekomasti gibi komplikasyonların C0, C2 düzeyi, CsA dozu ve C2/0 oranıyla ilişkili olmadığı görüldü ($p>0,05$)(Tablo 4.12). Bu bulguların, ilgili dokulardaki metabolik etkileşim, reseptör düzeyleri, ırka bağlı ilişkili olabileceği düşünüldü.
5. Hemoglobin düzeyi ile C0 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır ($p=0,035$) (Tablo 4.9). Bu bulgu kanda en çok eritrositlere bağlanarak taşınan CsA'nın hepatik klirensinin azalması, HKHT sürecinde ortaya çıkan ve eritrosit yıkıcı sitokinlerin siklosporin tarafından baskılanmasının bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.
6. Beyaz küre ve trombosit değerleriyle C0, C2 ve C2/0 oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$)(Tablo 4.9).
7. Akut GVHH olan hastalarda C0 düzeyleri olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,013$)(Tablo 4.11). Bu sonuç akut GVHH gelişen hastalarda C0 düzeyi monitorizasyonuna göre doz yükseltilmesinin bir

yansıması olarak değerlendirilmiş, önemli bir bulgu olmadığı fikrine varılmıştır.

8. Venooklüsif hastalık gelişen hastalarda, gelişmeyen hastalara göre C0, C2 düzeyi daha düşük bulundu. Bu düşüklük VOH gelişen hastalarımızda klinik bulguların ilerlememesi için CsA düzeyini düşük tutmamız ile ilgili olup önemli bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.11).
9. Çalışmamızda klasik hazırlık rejimi ve busulfan olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafifletilmiş hazırlık rejimi alan ve busulfan almayanlara göre C0 ve C2 düzeyleri düşük bulunmuş, yoğun rejim alanlarda artmış doku hasarı, sitokin düzeyleri ve ilaç etkileşimlerine bağlanmıştır.
10. Malign hastalık grubunda C0 ve C2 düzeyleri, malign olmayan hastalık grubuna göre daha yüksek bulundu. Bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 4.11). Malign hastaların HKHT öncesi kemoterapi alması, karaciğer böbrek fonksiyonlarının etkilenmesi nedeniyle CsA metabolizmasının yavaşlamasına yol açabileceği düşünüldü.
11. Mukozit olan hastalarda, olmayan hastalara göre C0 ve C2 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.11). Bu da artmış permeabilite nedeniyle gastrointestinal sistemden emilimin artışı ile ilgili olabilir ($p<0,0001$).
12. Yedi yaş üzeri hastalarda C2 düzeyi yedi yaş altı hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,023$) (Tablo 4.11). Siklosporinin yaş azaldıkça klirensinin artmasına bağlandı.
13. Siklosporinin 0. saat düzeyi 153 ng/ml (82-294) C2 düzeyi 672 ng/ml (215-1229), C2/0 oranı 4,9 (2,3 – 7,12), verilen CsA dozu ise 5,53 (2,2-8,8)mg/kg/gün olarak bulunmuştur (Tablo 4.5, 4.6). Siklosporinin 0.saat ve 2.saat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,0001$).
14. Verilen CsA dozu ile C0 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur ($p<0,05$). C2 düzeyi ile CsA dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.6). Bu sonuç, CsA doz ayarlamasının, klasik olarak kullanıldığı şekilde 0. saat düzeylerine göre yapıldığını göstermektedir.

Özet: Organ transplantasyonunda C2 düzey monitorizasyonunun hasta izleminde olumlu katkıları vardır. HKHT süreci, çoklu ilaç etkileşimlerinin, doku hasarının, immünolojik etkileşimlerin ve ilaç toksisitelerinin çok komplike olduğu bir dönem olması nedeniyle benzer bir çalışma yapılması zordur. Bu çalışmada CsA'nın doku hasarı, mukozitin düzelmesi ile birlikte orale geçildiği ve ilaç etkileşimlerinin azaldığı dönem olan 2. hafta sonrası dönemde C0,C2 düzeyleri ve çeşitli parametreler ile ilişkisi retrospektif olarak incelenmiştir. Bu ön çalışma sonuçlarına göre pediatrik HKHT' u yapılan hastalarda C0 yanında C2 düzey monitorizasyonunun CsA'nın metabolik, renal etkilerinin izleminde yararlı olacağı, yaşa bağlı CsA absorpsiyon ve metabolizma farklılıklarının özellikle 2. saat düzeyine yansıdığı gösterilmiştir. Hasta sayısının artması ile istatistiksel olarak daha anlamlı verilere ulaşılabileceği düşünülmüştür.

7. KAYNAKLAR

- 1- Christians U, Sewing KF, Cyclosporine metabolism in transplant patients. *Pharmac Ther* 1993; 57: 291-345.
- 2- Hernandez D. Experience with cyclosporine in the Canary Islands. *Transplant Proc* 2004; 36: 120-124.
- 3- Ready A, Experience with cyclosporine. *Transplant Proc.* 2003; 36: 135-138.
- 4- Graeb C, Arbogast H, Gubam. Cyclosporine; 20 years of experience at the University of Munich. *Transplant Proc* 2004; 36: 125-129.
- 5- Duncan N, Craddock C. Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stemcell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 169-174.
- 6- Beauchesne P, Nancy SC, Kishor MW. Cyclosporine A. A Review of Current oral and intravenous delivery systems. *Drug Develop Industrial Pharma* 2007; 33 :211- 220.
- 7- Jorgo A, Holt DW, Johnston A. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant Proc* 2004;36:396-403
- 8- Pape L, Ehrich JHH, Offner G. Cyclosporine in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 203-207.
- 9- Sindhi R, Lavia MF, Paulling E, McMichael J, Burckhart G, Shaw S, Sindhi LA, Liwingston R, Sehgal S, Jaffe J. Stimulated response of peripheral lymphocytes may distinguish cyclosporine effect in renal transplant recipients receiving a cyclosporine, rapamycin regimen. *Transplantation* 2000; 69: 432-436.
- 10- Barkholt L, Remberger M, Bodegård H, Ringdén O, Böttiger Y. Cyclosporine A (CsA) 2-h concentrations vary between patients without

- correlation to graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 683- 689.
- 11- Hendriks MP, Blijlevens NM, Schattenberg AV, Burger DM, Donnelly JP. Cyclosporine short infusion and C2 monitoring in haematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 521- 525.
 - 12- Yee GC, Pharm D, Self SG, McGuine TR, Carlin J, Senders J, Deeg Joachim. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft versus host disease after allogenic marrow transplantation. *N Eng J Med* 1988; 319: 65- 70.
 - 13- Petersdorf EW, Deeg HJ, Diagnostic use molecular probes before and after marrow transplantation. *Clin Lab Med* 1992; 12: 113- 128.
 - 14- Loes DJ, Stillman AE, Hites, Shapiro E, Lockman L, Latchdaw RE, Moser H, Krivit W. Childhood cerebral marrow transplantation on brain MR observations. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1767- 1771.
 - 15- Burt RK, Traynor AE. Hemotopoetic stemcell transplantation: a new therapy for autoimmun disease. *Stem Cells* 1999; 17: 366- 372.
 - 16- Santos GW, Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 74: 901- 908.
 - 17- Clift RA, Buckner CD, Thomas ED. Marrow transplantation for chronic myeloid Leukemia: a rondomized study comparing cyclophosphamide and total bady irrodiation with busulfan and cyclophosfamide. *Blood* 1994; 84: 2036- 2043.
 - 18- Rivera G, Pinkel D, Simore JV. Curing children acute lymphoblastic leukemia 30 years of total therapy at St. Jude Children's Research Hospital. *N. Eng J Med* 1993; 329: 1288- 1295.

- 19- Truog AW, Wozniak PS. Cyclosporine A as prevention for graft versus host disease in pediatric patients undergoing bone marrow transplants. *Oncology Nursing Forum* 1990; 17: 39- 44.
- 20- Parguet N, Reignove D, Humbert H, Guignard M, Ribaud P, Scie G, Devargie A, Espenou H, Gluckman E. New oral formulation of cyclosporin A (Neoral) pharmacokinetics in allogenic bone marrowtransplantation. *Transplant* 2000; 25: 965-968.
- 21- Uçkan D, Çetin M, Tezcan İ, Tuncer M. Kemik iliği transplantasyonu *Hacettepe Tıp Dergisi* 1990; 30: 1- 6.
- 22- Flowers MED, Sullivan KM. Ambulatory care of patients undergoing marrow or blood stem cell transplantation. In : Atkinson K ed. *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation* (2 nd ed.), London: Cambridge University Press 2000; p. 177- 192.
- 23- Concoran- Buchsel P, Parchem C. Ambulatory care of the bone marrow transplant patient. *Seminers Oncol Nursing* 1998;4:41-46.
- 24- Grosskreutz C, Scigliano E, Osman K, Isola L. Graft versus host disease after stem cell allotransplantation with low-dose total body irradiation, fludarabine, and antithymocyte globulin. *Transplantation*. 2007; 84: 598-604.
- 25- Chewning JH, Castro-Malaspina H, Jakubowski A, Kernan NA, Papadopoulos EB, Small TN, Heller G, Hsu KC, Perales MA, van den Brink MR, Young JW, Prockop SE, Collins NH, O'Reilly RJ, Boulad F. Fludarabine-based conditioning secures engraftment of second hematopoietic stem cell allografts (HSCT) in the treatment of initial graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1313- 1323.
- 26- Liu J, Wang HX, Duan LN, Xue M, Zhu L, Yang HM, Ding L, Ji SQ. Antithymocyte globulin used for treatment of severe acute graft

- versus host disease after haploidentical bone marrow transplantation. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2007; 15: 816- 818.
- 27- Jabbour E, Rondon G, Anderlini P, Giralt SA, Couriel DR, Champlin RE, Khouri IF. Treatment of donor graft failure with nonmyeloablative conditioning of fludarabine, antithymocyte globulin and a second allogeneic hematopoietic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 431- 435.
 - 28- Valcarcel D, Martino R. Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes and acute myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 660-666.
 - 29- Dykes JH, Toporski J, Juliusson G, Bekassy AN, Lenhoff S, Lindmark A, Scheduling S. Rapid and effective CD3 T-cell depletion with a magnetic cell sorting program to produce peripheral blood progenitor cell products for haploidentical transplantation in children and adults. *Transfusion* 2007; 47: 2134- 2142.
 - 30- Dutt S, Tseng D, Ermann J, George TI, Liu YP, Davis CR, Fathman CG, Strober S. Naïve and memory T cells induce different types of graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2007; 15; 179: 6547- 6554.
 - 31- Vargas-Diez E, Fernandez-Herrera J, Marin A, Camara R, Garcia-Diez A. Analysis of risk factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1129- 1134.
 - 32- Eisner MD, August CS. Impact of donor and recipient characteristics on the development of acute and chronic graft-versus-host disease following pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 663-668.
 - 33- Van Hest RM, Doorduijn JK, de Winter BC, Cornelissen JJ, Vulto AG, Oellerich M, Lowenberg B, Mathot RA, Armstrong VW, van Gelder T.

- Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 353- 360.
- 34- Nieto Y, Patton N, Hawkins T, Spearing R, Bearman SI, Jones RB, Shpall EJ, Rabinovitch R, Zeng C, Baron A, McSweeney PA. Tacrolimus and mycophenolate mofetil after nonmyeloablative matched-sibling donor allogeneic stem-cell transplantations conditioned with fludarabine and low-dose total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 217-225.
 - 35- Xia G, Truitt RL, Johnson BD. Graft-versus-leukemia and graft-versus-host reactions after donor lymphocyte infusion are initiated by host-type antigen-presenting cells and regulated by regulatory T cells in early and long-term chimeras. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 397- 407.
 - 36- Hari P, Logan B, Drobyski WR. Temporal discordance between graft-versus-leukemia and graft-versus-host responses: a strategy for the separation of graft-versus-leukemia/graft-versus-host reactivity? *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 743-747.
 - 37- Mapara MY, Kim YM, Marx J, Sykes M. Donor lymphocyte infusion-mediated graft-versus-leukemia effects in mixed chimeras established with a nonmyeloablative conditioning regimen: extinction of graft-versus-leukemia effects after conversion to full donor chimerism. *Transplantation* 2003; 76: 297- 305.
 - 38- Goker H, Haznedaroglu IC, Chao NJ. Acute graft-vs-host disease: pathobiology and management. *Exp Hematol* 2001;29:259-277.
 - 39- Hansen JA, Petersdorf EW, Lin MT, Wang S, Chien JW, Storer B, Martin PJ. Genetics of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Role of HLA matching, functional variation in immune response genes. *Immunol Res* 2007; 8: 234-236

- 40- Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, de Latour RP, Devergie A, Rocha V, Larghero J, Adès L, Ribaud P, Mary JY, Socié G. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1304- 1312.
- 41- Tiercy JM, Nicoloso G, Passweg J, Schanz U, Seger R, Chalandon Y, Heim D, Gungor T, Schneider P, Schwabe R, Gratwohl A. The probability of identifying a 10/10 HLA allele-matched unrelated donor is highly predictable. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 515-522.
- 42- Yang K, Liu QF, Fan ZP, Sun J, Xu D, Wei YQ, Zhang Y, Meng FY. A comparison of the therapeutic effects between related donor and unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of leukemia *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007; 46: 135- 139.
- 43- Sedlacek P, Formankova R, Keslova P, Sramkova L, Hubacek P, Krol L, Kulich M, Sary J. Low mortality of children undergoing hematopoietic stem cell transplantation from 7 to 8/10 human leukocyte antigen allele-matched unrelated donors with the use of antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant* 2006;38: 745-750.
- 44- Al Beihany A, Al Omar H, Sahovic E, Chaudhri N, Al Mohareb F, Al Sharif F, Al Zahrani H, Al Shanqeeti A, Seth P, Zaidi S, Morshed M, Al Anazi K, Mohamed G, Gyger M, Aljurf M. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant* 2007;5: 432-437
- 45- Cesaro S, Pillon M, Talenti E, Toffolutti T, Calore E, Tridello G, Strugo L, Destro R, Gazzola MV, Varotto S, Errigo G, Carli M, Zanesco L, Messina C. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy

- of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2005; 90: 1396-1404.
- 46- Forrest DL, Thompson K, Dorcas VG, Couban SH, Pierce R. Low molecular weight heparin for the prevention of hepatic veno-occlusive disease (VOD) after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1143-1149.
 - 47- Lee I, Barton TD. Viral respiratory tract infections in transplant patients: epidemiology, recognition and management. *Drugs* 2007; 67: 1411-1427.
 - 48- Feuchtinger T, Lang P, Handgretinger R. Adenovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 244-255.
 - 49- Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 49: 117-126.
 - 50- Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 297-309.
 - 51- Koldehoff M, Elmaagacli AH, Steckel NK, Trenchel R, Hlinka M, Ditschkowski M, Beelen DW. Successful treatment of patients with respiratory failure due to fungal infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2005; 7: 137-145.
 - 52- Tauchmanova L, Selleri C, De Rosa G, Esposito M, Orio F Jr, Palomba S, Bifulco G, Nappi C, Lombardi G, Rotoli B, Colao A. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies. *Hum Reprod* 2003; 18:

1410-1416.

- 53- Tauchmanova L, Selleri C, Rosa GD, Pagano L, Orio F, Lombardi G, Rotoli B, Colao A. High prevalence of endocrine dysfunction in long-term survivors after allogeneic bone marrow transplantation for hematologic diseases. *Cancer* 2002; 95: 1076-1084.
- 54- Raina V, Shafi M, Bakar MA. Dermatological complications of chronic graft versus host disease. *J Assoc Physicians India* 1985; 33: 494-496.
- 55- Panoskaltsis-Mortari A, Tram KV, Price AP, Wendt CH, Blazar BR. A new murine model for bronchiolitis obliterans post-bone marrow transplant. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 713-723.
- 56- Leung W, Ahn H, Rose SR, Phipps S, Smith T, Gan K, O'Connor M, Hale GA, Kasow KA, Barfield RC, Madden RM, Pui CH. A prospective cohort study of late sequelae of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 215-224.
- 57- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE. Clinical manifestation of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA- matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304
- 58- Mattson MR. Graft-versus-host disease: review and nursing implications. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11: 325-328.
- 59- Quaglia A, Duarte R, Patch D, Ngianga-Bakwin K, Dhillon AP. Histopathology of graft versus host disease of the liver. *Histopathology* 2007; 50: 727-738.
- 60- Johansson JE, Ekman T. Gut toxicity during hemopoietic stem cell transplantation may predict acute graft-versus-host disease severity in patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2340-2345.
- 61- Shlomchik WD. Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:

340-352.

- 62- Duygu Uckan, Baris Kuskonmaz, Mualla Cetin, Leman Yel, Defining hyperacute GVHD in hematopoietic stem cell transplantation: Towards understanding the unique pathophysiology in the immediate post-transplant period Bone Marrow Transplant (Submit).
- 63- Introna M, Borleri G, Conti E, Franceschetti M, Barbui AM, Broady R, Dander E, Gaipa G, D'Amico G, Biagi E, Parma M, Pogliani EM, Spinelli O, Baronciani D, Grassi A, Golay J, Barbui T, Biondi A, Rambaldi A. Repeated infusions of donor-derived cytokine-induced killer cells in patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a phase I study. *Haematologica* 2007; 92: 952-959.
- 64- Stussi G, Mueller RJ, Passweg J, Schanz U, Rieben R, Seebach JD. ABO blood group incompatible haematopoietic stem cell transplantation and xenograft rejection. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 13-20.
- 65- Schaffer JV. The changing face of graft-versus-host disease. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 190-200
- 66- Bertinetto FE, Dall'Omo AM, Mazzola GA, Rendine S, Berrino M, Bertola L, Magistrini P, Caropreso P, Falda M, Locatelli F, Busca A, Amoroso A. Role of non-HLA genetic polymorphisms in graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Immunogenet* 2006; 33: 375-384.
- 67- Ferrara JL, Reddy P. Pathophysiology of graft-versus-host disease. *Semin Hematol* 2006; 43: 3-10.
- 68- Pihusch M, Pihusch R, Fraunberger P, Pihusch V, Andreesen R, Kolb HJ, Holler E. Evaluation of C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipients. *Eur J Haematol* 2006; 76: 93-101.

- 69- Zaucha-Prazmo A, Wojcik B, Drabko K, Choma M, Kowalczyk JR. Cytomegalovirus (CMV) infections in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 271-276.
- 70- Robin M, Porcher R, De Castro Araujo R, de Latour RP, Devergie A, Rocha V, Larghero J, Adès L, Ribaud P, Mary JY, Socié G. Risk factors for late infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1304-1312.
- 71- Shimada M, Onizuka M, Machida S, Suzuki R, Kojima M, Miyamura K, Koder Y, Inoko H, Ando K. Association of autoimmune disease-related gene polymorphisms with chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2007; 139: 458-463.
- 72- Remberger M, Persson U, Hauzenberger D, Ringden O. An association between human leucocyte antigen alleles and acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002; 119: 751-759.
- 73- Huang XJ, Jiang Q, Chen H, Xu L, Liu D, Chen Y, Han W, Zhang Y, Liu K, Lu D. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 343-348.
- 74- Koga Y, Nagatoshi Y, Kawano Y, Okamura J. Methotrexate vs Cyclosporin A as a single agent for graft-versus-host disease prophylaxis in pediatric patients with hematological malignancies undergoing allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings: a single-center analysis in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 171-176.
- 75- Cole E, Maham N, Cardella C, Cattran D, Fenton S, Hamel J, O'Grady

- C, Smith R. Clinical benefits of neoral C2 monitoring in the long-term management of renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 27; 75: 2086-2090.
- 76- Tisato V, Naresh K, Girdlestone J, Navarrete C, Dazzi F. Mesenchymal stem cells of cord blood origin are effective at preventing but not treating graft-versus-host disease. *Leukemia* 2007; 21: 1992-1999.
- 77- Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol* 2007; 28: 219-226.
- 78- Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. 1976. *Agents Actions* 1994; 43: 179-86.
- 79- Powles RL, Barrett AJ, Clink H, Kay HE, Sloane J, McElwain TJ. Cyclosporin A for the treatment of graft-versus-host disease in man. *Lancet* 1978; 2: 1327-1331.
- 80- Liu J, Farmer JD Jr, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 1991; 66: 807-815.
- 81- Lorber MI, Paul K, Harding MW, Handschumacher RE, Marks WH. Cyclophilin binding: a receptor-mediated approach to monitoring cyclosporine immunosuppressive activity following organ transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 1240-1244.
- 82- Christians U, Spiekermann K, Bader A, Schottmann R, Linck A, Wonigeit K, Sewing KF, Link H. Cyclosporine metabolite pattern in blood from patients with acute GVHD after BMT. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 27-33.
- 83- Lemaire M, Tillement JP. Role of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporin A in the blood. *J Pharm*

- Pharmacol 1982; 34: 715-718.
- 84- Mraz W, Graf A. Pharmacokinetics of cyclosporine: binding of cyclosporine in bile. Transplant Proc 1994; 26: 1920.
 - 85- Steiner G, Kullinger B, Mayer G, Jie Y, Leibl H, Kovarik J, Woloszczuk W. Determination of cyclosporine by a competitive binding assay with cyclophilin. Clin Chem 1991; 37: 403-410.
 - 86- McDonald ML, Ardito T, Marks WH, Kashgarian M, Lorber MI. The effect of cyclosporine administration on the cellular distribution and content of cyclophilin. Transplantation 1992; 53: 460-466.
 - 87- Mraz W, Muller C, Molnar B, Knedel M. Analysis of cyclosporin A (CsA) concentrations by fluorescence polarization immunoassay (FPIA): comparison with radio immunoassay (RIA) and liquid chromatography (HPLC). Transplant Proc 1989; 21: 885-887.
 - 88- Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, Estabrook RW, Feyereisen R, Fujii-Kuriyama Y, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus IC, Johnson EF, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. DNA Cell Biol. 1991 Jan-Feb;10(1):1-14. Review. Erratum in: DNA Cell Biol 1991; 10: 397-398.
 - 89- Gupta SK, Benet LZ. High-fat meals increase the clearance of cyclosporine. Pharm Res 1990; 7: 46-48.
 - 90- Awni WM, Heim-Duthoy K, Kasiske BL. Impact of lipoproteins on cyclosporine pharmacokinetics and biological activity in transplant patients. Transplant Proc 1990; 22: 1193-1196.
 - 91- Luke DR, Brunner LJ, Lopez-Berestein G, Yau JC. Pharmacokinetics of cyclosporine in bone marrow transplantation: longitudinal characterization of drug in lipoprotein fractions. J Pharm Sci 1992; 81: 208-211.

- 92- Luke DR. Immunosuppressive effect of cyclosporine in the hyperlipidemic rat model. *Biopharm Drug Dispos* 1992; 13: 635-645.
- 93- Xu HG, Fang JP, Huang SL, Zhou DH, Chen C, Huang K, Li Y. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children post hematopoietic stem cell transplantation. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2006; 44: 126-130.
- 94- Tostivint I, du Montcel ST, Jaudon MC, Mallet A, Le Hoang P, Bodaghi B, Deray G, Bagnis CI. Renal outcome after cyclosporin -induced nephrotoxicity. *Neoprol Dial Transplant* 2007; 22: 880-885.
- 95- Freeman DJ, Grant DR, Carruthers SG. The cyclosporin-erythromycin interaction: impaired first pass metabolism in the pig. *Br J Pharmacol* 1991; 103: 1709-1712.
- 96- Lavrijsen K, van Houdt J, Thijs D, Meuldermans W, Heykants J. Interaction of miconazole, ketoconazole and itraconazole with rat-liver microsomes. *Xenobiotica* 1987; 17: 45-57.
- 97- Pichard L, Fabre JM, Domergue J, Fabre G, Saint-Aubert B, Mourad G, Maurel P. Molecular mechanism of cyclosporine A drug interactions: inducers and inhibitors of cytochrome P450 screening in primary cultures of human hepatocytes. *Transplant Proc* 1991; 23: 978-979.
- 98- Daujat M, Pichard L, Fabre I, Pineau T, Fabre G, Bonfils C, Maurel P. Induction protocols for cytochromes P450III A in vivo and in primary cultures of animal and human hepatocytes. *Methods Enzymol* 1991; 206: 345-353.
- 99- Kolars JC, Stetson PL, Rush BD, Ruwart MJ, Schmiedlin-Ren P, Duell EA, Voorhees JJ, Watkins PB. Cyclosporine metabolism by P450III A in rat enterocytes--another determinant of oral bioavailability? *Transplantation* 1992; 53: 596-602.

- 100- Kitahara K, Kawai S. Cyclosporine and tacrolimus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 238-245.
- 101- Ringden O Cyclosporine allogenic bone marrow transplantation *Transplantation* 1986; 42: 445-452:
- 102- Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, Flournoy N, Kennedy MS, Banaji M, Appelbaum FR, Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA. Cyclosporine as prophylaxis for graft-versus-host disease: a randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 1985; 65: 1325-1134
- 103- Lennon TP, Yee GC, Kennedy MS, Torok-Storb B, Burstein SA, Deeg HJ. Monitoring of cyclosporine therapy with in vitro biological assays. *Transplantation* 1987; 44: 799-804.
- 104- Fellström B. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36: 220S-223S.
- 105- Bryan DM, Ross JNP, Newton L. Cyclosporine associated chronic nephropathy. *N Eng J Med* 1983; 31: 699-705
- 106- Busauschina A, Schnuelle P, van der Woude FJ. Cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 2004; 36: 229S-233S
- 107- Todd LW, Timoty J, Steven AM. Cyclosporine pharmacokinetics in pediatric transplant recipients. *Ther Drug Mon* 1983; 11: 493-496:
- 108- Yuan QS, Zheng FL, Sun Y, Yu Y, Li Y. Rescue therapy with tacrolimus in renal graft patients with cyclosporine A-induced hepatotoxicity: a preliminary study. *Transplant Proc* 2000; 32: 1694-1695.
- 109- Bakr MA, Refaie A, Mekresh M, Ihab MH, Sobh M, Ghoneim MA. Cyclosporine Neoral in renal transplant recipients: impact on hepatic

- dysfunction. *Transplant Proc* 1997; 29: 2939-2940.
- 110- Renal complications. Elliot Savdie. In: *Clinical Bone Marrow And Blood Stem cell Transplantation* Kerry Atkinson (ed) 1. edth Cambridge University Press 2000; pp 930-943
 - 111- Natsume J, Sofue A, Yamada A, Kato K. Electroencephalographic (EEG) findings in posterior reversible encephalopathy associated with immunosuppressants. *J Child Neurol* 2006; 21: 620-623.
 - 112- Ringdén O, Andström EE, Remberger M, Svahn BM, Tollemar J. No increase in cyclosporin neurotoxicity in transplant recipients treated with liposomal amphotericin B. *Infection* 1996; 24: 269.
 - 113- Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 1999; 246: 339-346.
 - 114- Atkinson K, Biggs J, Darveniza P. Cyclosporine associated central nervous system toxicity after allogenic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 234-253
 - 115- Pourmand G, Salem S, Mehrsai A, Taherimahmoudi M, Ebrahimi R, Pourmand MR. Infectious complications after kidney transplantation: a single-center experience. *Transpl Infect Dis* 2007; 9: 302-309.
 - 116- Monchaud C, Irtan S, Jacqz-Aigrain E. Long lasting side effects of immunosuppressants in children. *Arch Pediat* 2007; 14: 599-602.
 - 117- El-Farrash MA, Aly HH, Watashi K, Hijikata M, Egawa H, Shimotohno K. In vitro infection of immortalized primary hepatocytes by HCV genotype 4a and inhibition of virus replication by cyclosporin. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 127-133.
 - 118- Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new

- methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; 160: 251-258.
- 119- Mackie FE, Umetsu D, Salvatierra O, Sarwal MM. Pulmonary capillary leak syndrome with intravenous cyclosporin A in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2000; 4: 35-38.
 - 120- Hussein MM, Mooij JM, el Tayeb AM. Pulmonary capillary leak syndrome associated with the use of intravenous cyclosporin. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2342-233.
 - 121- Bacterial infectious. Cerry Atkinson, Seema Singhal. In: *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation* Kerry Atkinson (ed) 1. edth Cambridge University Press 2000; pp 716-737.
 - 122- Manzoor K, Ahmed E, Akhtar F, Kazi JI, Naqvi SA, Rizvi SA. Cyclosporine withdrawal in post-renal transplant thrombotic microangiopathy. *Clin Transplant* 2006; 20: 43-47.
 - 123- Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005;31: 681-90.
 - 124- Higgins R, Ramaiyan K, Dasgupta T, Kanji H, Fletcher S, Lam F, Kashi H. Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences between cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. 2004; 19:444-450
 - 125- Dehghani SM, Taghavi SA, Eshraghian A, Gholami S, Imanieh MH, Bordbar MR, Malek-Hosseini SA. Hyperlipidemia in Iranian liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *J Gastroenterol* 2007; 42: 769-774.
 - 126- Gafter-Gvili A, Sredni B, Gal R, Gafter U, Kalechman Y. Cyclosporin A-induced hair growth in mice is associated with inhibition of calcineurin-dependent activation of NFAT in follicular keratinocytes.

Am J Physiol Cell Physiol 2003; 284: 1593-1603.

- 127- Wysocki GP, Daley TD. Hypertrichosis in patients receiving cyclosporine therapy. Clin Exp Dermatol 1987; 12: 191-196.
- 128- Yamamoto S, Kato R. Hair growth-stimulating effects of cyclosporin A and FK506, potent immunosuppressants. J Dermatol Sci 1994; 7: 47-54.
- 129- Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. J Periodontol 1994; 65: 671-675
- 130- Somacarrera ML, Lucas M, Scully C, Barrios C. Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. Br Dent J 1997; 183: 89-94.
- 131- Bhattacharyya I, Islam MN, Yoon TY, Green JG, Ohja J, Liu JJ, Cohen DM. Lip hypertrophy secondary to cyclosporine treatment: a rare adverse effect and treatment considerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102: 469-474.
- 132- Iaria G, Urbani L, Catalano G, De Simone P, Carrai P, Petruccelli S, Morelli L, Coletti L, Garcia C, Liermann R, Mosca F, Filipponi F. Switch to tacrolimus for cyclosporine-induced gynecomastia in liver transplant recipients. Transplant Proc 2005; 37: 2632-2633.
- 133- Kodama M, Kodama T, Murakami M, Akita T, Takagi H, Kodama M. Cyclosporin A is a hormonal immunomodulator. I. Human study. In Vivo 1992; 6: 167-174.
- 134- Kumar A, Bansal V, Mehra S. Cyclosporine as a cause of unilateral gynecomastia in renal transplant recipient. J Assoc Physicians India 1999; 47: 746

- 135- Westley IS, Sallustio BC, Morris RG. Evaluation of the immunotech cyclosporine direct radioimmunoassay for the determination of whole-blood cyclosporine in renal transplant patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 90-93.
- 136- Safarcík K, Brozmanová H, Bartos V, Jegorov A, Grundmann M. Evaluation and comparison of therapeutic monitoring of whole-blood levels of cyclosporin A and its metabolites in renal transplantation by HPLC and RIA methods. *Clin Chim Acta* 2001; 310:165-171.
- 137- Halloran PF, Helms LM, Kung L, Noujaim J. The temporal profile of calcineurin inhibition by cyclosporine in vivo. *Transplantation* 1999; 68: 1356-1361.
- 138- Baraldo M, Risaliti A, Bresadola F, Chiarandini P, Dalla Rocca G, Furlanut M. Circadian variations in cyclosporine C2 concentrations during the first 2 weeks after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 1449-1451.
- 139- Oellerich M, Armstrong VW, Streit F, Weber L, Tönshoff B. Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. *Clin Biochem* 2004; 37: 424-428.
- 140- Ferraresso M, Citterio F, Ghio L, Romagnoli J, Edefonti A, Berardinelli L, Castagneto M. C2 is an age-independent parameter for optimal cyclosporine exposure in long-term kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2004; 36: 2656-2658
- 141- Cantarovich M, Barkun J, Giannetti N, Cecere R, Besner JG, Tchervenkov J. History of C2 monitoring in heart and liver transplant patients treated with cyclosporine microemulsion. *Transplant Proc* 2004; 36: 442S-447S.
- 142- Citterio F, Scatà MC, Pozzetto U, Nanni G, Castagneto M. Long-term

- predictive value of cyclosporine microemulsion C2 level for chronic renal allograft dysfunction. *Transplant Proc* 2003; 35: 2894
- 143- Min DI, Ellingrod VL, Marsh S, McLeod H. CYP3A5 polymorphism and the ethnic differences in cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 524
 - 144- Balram C, Sharma A, Sivathasan C, Lee EJ. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic-genotypic correlates. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 78-83.
 - 145- Dai Y, Iwanaga K, Lin YS, Hebert MF, Davis CL, Huang W, Kharasch ED, Thummel KE. In vitro metabolism of cyclosporine A by human kidney CYP3A5. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1889-1902
 - 146- Devergie A. Graft versus host disease. In: Hematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds.)2004; pp163-176
 - 147- Carreras E. Early complication after HSCT. In: Hematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (eds.)2004; pp:137
 - 148- Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Hyperuricaemia in cyclosporin-treated patients: GFR-related effect. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 153-158.
 - 149- Tostivint I, du Montcel ST, Jaudon MC, Mallet A, Le Hoang P, Bodaghi B, Deray G, Bagnis CI. Renal outcome after cyclosporin-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 880-885.
 - 150- Kagawa Y, Sawada J, Yamada S, Matsuda H, Kageyama S, Masuya M, Shiku H, Kojima M. Relationship between development of nephrotoxicity and blood concentration of cyclosporine A in bone-marrow transplanted recipients who received the continuous intravenous

- infusion. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1115-1119.
- 151- Wu MS, Yang CW, Bens M, Peng KC, Yu HM, Vandewalle A. Cyclosporine stimulates Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransport activity in cultured mouse medullary thick ascending limb cells. *Kidney Int* 2000; 58: 1652-1663.
 - 152- Caliskan Y, Kalayoglu-Besisik S, Sargin D, Ecder T. Cyclosporine-associated hyperkalemia: report of four allogeneic blood stem-cell transplant cases. *Transplantation* 2003; 75: 1069-1072.
 - 153- Fleming DR, Ouseph R, Herrington J. Hyperkalemia associated with cyclosporine (CsA) use in bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 289-291.
 - 154- Wahba IM, Bennett WM. Increased vascular resistance and not salt retention characterizes cyclosporine A-induced hypertension: report in an anuric patient. *Am J Transplant.* 2007 ;7:2042-6.
 - 155- Durak I, Ozbek H, Elgün S. Cyclosporine reduces hepatic antioxidant capacity: protective roles of antioxidants. *Int Immunopharmacol* 2004; 4: 469-473.
 - 156- Rodríguez LC, Araujo CR, Posleman SE, Rey Mdel R. Hepatotoxic effect of cyclosporin A in the mitochondrial respiratory chain. *J Appl Toxicol* 2007; 27: 310-317.
 - 157- Wang X, Tang X, Xie X, Sun X. The Beneficial Effect of Anisodamine for CyA Hepatotoxicity in the rat and in renal- transplant recipients. *Transplant Proc.*1997; 29: 286-287
 - 158- Videla C, Vega J, Borja H. Hepatotoxicity associated with cyclosporine monitoring using C2 recommendations in adults renal recipients receiving ketoconazole. *Transplant Proc* 2005; 37: 1574-1576.

- 159- Karamehić J, Ascerić M, Tulumović T, Kabil E, Uzeirbegović M, Hadzibegić N. Hepatotoxicity of cyclosporine in patients with kidney transplants *Med Arh* 1999; 53: 193-195.
- 160- Luke DR, Brunner LJ, Lopez-Berestein G, Yau JC. Pharmacokinetics of cyclosporine in bone marrow transplantation: longitudinal characterization of drug in lipoprotein fractions. *J Pharm Sci* 1992; 81: 208-211.
- 161- López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Torres A, Espino-Montoro A, Gomez P, Hidalgo-Rojas L, Ordovas JM, Jiménez-Perepérez JA. Effect of cyclosporin on plasma lipoproteins in bone marrow transplantation patients. *Clin Biochem* 1992; 25: 379-386.
- 162- Carreras E, Villamor N, Reverter JC, Sierra J, Grañena A, Rozman C. Hypertriglyceridemia in bone marrow transplant recipients: another side effect of cyclosporine A. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 385-388.
- 163- Roy A, Kneteman N, Lilly L, Marotta P, Peltekian K, Scudamore C, Tchervenkov J. Tacrolimus as intervention in the treatment of hyperlipidemia after liver transplant. *Transplantation* 2006; 82: 494-500.
- 164- Margreiter R, Pohanka E, Sparacino V, Sperschneider H, Kunzendorf U, Huber W, Lameire N, Andreucci VE, Donati D, Heemann U; the European Switch to Tacrolimus Study Group. Open prospective multicenter study of conversion to tacrolimus therapy in renal transplant patients experiencing ciclosporin-related side-effects. *Transpl Int* 2005; 18: 816-823.
- 165- Gardier AM, Mathe D, Guedeney X, Barre J, Benvenutti C, Navarro N, Vernillet L, Loisançe D, Cachera JP, Jacotot B, et al. Effects of plasma lipid levels on blood distribution and pharmacokinetics of cyclosporin A. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 274-280.

- 166- Thomas DW, Baboolal K, Subramanian N, Newcombe RG. Cyclosporin A-induced gingival overgrowth is unrelated to allograft function in renal transplant recipients. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 706-709.
- 167- Thorp M, DeMattos A, Bennett W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000; 69: 1218-1220.
- 168- David Neto E, Lemos FB, Furusawa EA, Schwartzman BS, Cavalcante JS, Yagyu EM, Romano P, Ianhez LE. Impact of cyclosporin A pharmacokinetics on the presence of side effects in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 343-349.
- 169- Sawada M, Terada N, Taniguchi H, Tateishi R, Mori Y: Cyclosporin A stimulates hair growth in nude mice. *Lab Invest* 1987;56: 684-686
- 170- Buhl AE, Waldon DJ, Miller BF, Brunden MN: Differences in activity of minixidil and cyclosporin A on hair growth in nude and normal mice. Comparisons of in vivo and in vitro studies. *Lab Invest* 1990; 62: 104-107.
- 171- Watanabe S, Mochizuki A, Wagatsuma K, Kobayashi M, Kawa Y, Takahashi H; Hair growth on nude mice due to cyclosporin A. *J Dermatol* 1991;18: 714-719.
- 172- Fortina AB, Piaserico S, Alaibac M, Caforio AL, Brandolisio L, Zacchello G, Zanon GF, Zancan L, Peserico A. Skin disorders in patients transplanted in childhood. *Transpl Int* 2007; 18: 360-365.
- 173- Pan Y, Grindstaff A, Cassada D, Goldman M, Taylor J. Bilateral reduction mammoplasty in a patient treated with calcium channel blocker and cyclosporine after renal transplant: a case report. *Transplantation* 1997; 63: 1032-1033.
- 174- Iaria G, Urbani L, Catalano G, De Simone P, Carrai P, Petruccelli S,

- Morelli L, Coletti L, Garcia C, Liermann R, Mosca F, Filipponi F. Switch to tacrolimus for cyclosporine-induced gynecomastia in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 2632-2633.
- 175- Kollias J, Gill PG, Leong AS, Clarkson AR. Gynaecomastia presenting as fibroadenomatoid tumours of the breast in a renal transplant recipient associated with cyclosporin treatment. *Aust N Z J Surg* 1998; 68: 679-681.
- 176- Naithani R, Chandra J, Narayan S, Singh V, Dutta AK. Diamond-Blackfan anemia: clinical features and treatment results in 4 cases. *Hematology* 2006; 11: 193-195.
- 177- Bobey NA, Carcao M, Dror Y, Freedman MH, Dahl N, Woodman RC. Sustained cyclosporine-induced erythropoietic response in identical male twins with diamond-blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 914-918.
- 178- Einollahi B, Lessan-Pezeshki M, Nafar M, Pour-Reza-Gholi F, Firouzan A, Farhangi F, Pourfarziani V. Erythrocytosis after renal transplantation: review of 101 cases. *Transplant Proc* 2005; 37: 3101-3102.
- 179- Yee GC, Lennon TP, Gmur DJ, Kennedy MS, Deeg HJ. Effect of age on cyclosporine pharmacokinetics in marrow transplant recipients. *Transplant Proc*. 1987; 19: 1704-1705.
- 180- Yee GC, Lennon TP, Gmur DJ, Kennedy MS, Deeg HJ. Age-dependent cyclosporine: pharmacokinetics in marrow transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 438-443.
- 181- Niederberger W, Lemarie M, Maurer G. Distributing and binding cyclosporine in blood and tissue. *Transplant Proc* 1983; 15: 2419-2421.
- 182- Zaghloul I, Ptachcinski RJ, Burckart GJ, Van Thiel D, Starzel TE, Venkataramanan R. Blood protein binding of cyclosporine in transplant

- patients. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 240-242.
- 183- Schmidt H, Ehninger G, Dopfer R, Blaurock M, Naumann R, Einsele H, Haen M, Schüch K, Jaschonek K, Niethammer D, et al. Correlation between low CSA plasma concentration and severity of acute GvHD in bone marrow transplantation. *Blood* 1988; 57: 139-142.
 - 184- Martin P, Bleyzac N, Souillet G, Galambrun C, Bertrand Y, Maire PH, Jelliffe RW, Aulagner G. Relationship between CsA trough blood concentration and severity of acute graft-versus-host disease after paediatric stem cell transplantation from matched-sibling or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32: 777-784.
 - 185- Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, Körbling M, Huh YO, Giralt S, Gajewski J, Donato M, Cleary K, Claxton D, Braunschweig I, van Besien K, Andersson BS, Anderlini P, Champlin R. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: 1465-1470.
 - 186- Schultz KR, Nevill TJ, Balshaw RF, Toze CL, Corr T, Currie CJ, Strong DK, Keown PA. Effect of gastrointestinal inflammation and age on the pharmacokinetics of oral microemulsion cyclosporin A in the first month after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 545-551.
 - 187- Pape L, Lehnhardt A, Latta K, Ehrich JH, Offner G. Cyclosporin A monitoring by 2-h levels: preliminary target levels in stable pediatric kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2003; 17: 546-548.
 - 188- Kavukçu S, Soylu A, Türkmen M, Kasap B, Gümüştekin M, Gülay H. Two-hour post-dose cyclosporin A levels in adolescent renal transplant recipients in the late post-transplant period. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 667-671.