

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RENAL TRANSPLANTASYONLU HASTALARIN
TEDAVİSİNDE SİKLOSPORİN VE TAKROLİMUSUN
KARŞILAŞTIRILMASI

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Rezzan Ataman

Dr. Hakan Demirdağ

İSTANBUL, Eylül 2008

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamda bana yol gösteren değerli hocalarım; başta Prof. Dr. Rezzan ATAMAN olmak üzere Prof. Dr. Kamil SERDENGEÇTİ, Prof. Dr. Muzaffer SARIYAR ve Prof. Dr. Hasan TAŐCI' ya, her türlü yardımı esirgemeyen Doç. Dr. Nurhan SEYAHİ' ye ve sevgili eőim Dr. Filiz DEMİRDAĞ' a saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Hakan Demirdağ

İSTANBUL, Eylül 2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	4-6
2. AMAÇ	7
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	8-13
4. SONUÇLAR	14-23
5. TARTIŞMA	24-32
6. ÖZET.....	33
7. SUMMARY.....	34
8. KAYNAKLAR.....	35-39

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı, nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ve glomeruler filtrasyon hızının 15 ml/dk' nın altına düşmesi ile karakterizedir. Hayatı tehdit eden üremiden korunmak için diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin uygulanması gerekir (1). Böbrek transplantasyonu SDBY olan hastalarda en seçkin tedavi yöntemidir. Hemodiyaliz ve sürekli periton diyalizi gibi diğer renal replasman tedavileri ile karşılaştırıldığında hastaların yaşam kalitesinin arttığı ve yaşam sürelerinin belirgin bir şekilde uzadığı görülür (2).

İmmunosüpresif ilaçlar geliştirilmeden önce başarılı böbrek nakli sadece tek yumurta ikizleri arasında yapılabilmekteydi. Bu yüzden başarılı böbrek transplantasyonunda en önemli pay zamanla geliştirilen immunosüpresif ilaçlara aittir (3). 1960' ların başında Azatioprin, 1980' lerin başında siklosporin A' nın ve antilenfositik globulinlerin kullanıma girmesiyle allogreft sağkalımı uzamış ve rejeksiyon sıklığında belirgin azalma olmuştur. Bununla beraber, bu ilaçların ciddi yan etkilerinin olması böbrek transplantasyonundan sonra beklenen komplikasyonlarda da birçok değişikliklere yol açmıştır. Bu komplikasyonlar arasında hipertansiyon, hiperlipidemi, transplantasyon sonrası gelişen diabetes mellitus (PTDM), osteoporoz, enfeksiyonlar, organ toksisiteleri, kozmetik yan etkiler ve malignite gelişimi vardır (4).

İmmunosüpresif ilaç seçimi dışında transplantasyonun başarısını etkileyen faktörler arasında vericinin canlı veya kadavra olması, verici ve alıcının yaşı, HLA uyumu, kan grubu uyumu, panel reaktif antikor titresi, altta yatan birincil hastalık, soğuk iskemi zamanı ve cerrahi teknik sayılmaktadır (3).

Doğru immunosüpresif ilaç seçimi ile allogreft ve hasta sağkalımını uzatmak ve alıcının hayat kalitesini yükseltmek mümkündür. Allogreft sağkalımının uzatılması, özellikle akut ve kronik rejeksiyonların oluşmalarının engellenmesi ile olur.

Akut rejeksiyon transplantasyon sonrası birinci haftadan itibaren T hücre aktivasyonu ile oluşan hücresele bir reddir. Klinik olarak, ateş, halsizlik, kilo alma, idrar çıkışında azalma, greftte büyüme ve greftte palpasyonla hassasiyet görülür. Biyokimyasal olarak üre ve kreatinin düzeylerinde beklenen düzeylere göre %30-50 yükselme görülür.

Kronik allogreft nefropatisi akut olayların, enfeksiyonun, greftte primer hastalığın nüksü ya da de novo hastalığın bulunmadığı, posttransplant zaman içinde greftin progressif olarak kapasitesini kaybetmesiyle seyreden klinik bir durumdur (5). Kronik allogreft nefropatisi için risk faktörleri; geçirilmiş akut redler, enfeksiyonlar (özellikle endotel hücrelerini invaze eden CMV), HLA doku uyumu, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus ve ilaç nefrotoksitesidir. Histolojik olarak düşük düzeyde lenfosit aktivasyonlu perivasküler inflamasyon ve generalize arteriyoskleroz kronik allogreft nefropatisinde en sık rastlanılan görüntüdür. 2 gr/gün üzerinde persistan proteinüri, bir yıl içinde kreatinin klirensinde %25 kayıp prediktif parametreler olarak kabul edilmektedir (6).

Standart immunosüpresif tedavi şemalarında yer alan kalsinörin inhibitörleri, Siklosporin A ve takrolimus olmak üzere iki benzer ilaçtan oluşmaktadır. Siklosporin A fungus kökenli siklik bir polipeptid, takrolimus ise *Streptomyces tsukabaensis*' den elde edilen bir makrolid antibiyotiktir.

Kalsinörin inhibitörleri, IL-2 gen transkripsiyonunu inhibe ederek IL-2 sentezini bloke ederler. İmmunosüpresif etkileri sitoplazmik reseptör proteinleri ile birleşerek kompleks bir yapı oluşturmaları ile oluşur. Siklosporin sitoplazmik reseptörü siklofilin ile, takrolimus da takrolimus-bağlayıcı protein (FKBP) ile birleşerek kalsinörini inhibe eder. Kalsinörin normalde fosfataz gibi davranır ve aktive T hücrelerinin nükleer faktörü gibi regülatör

proteinleri defosforilize eder. Böylece bu proteinlerin nükleer membrandan geçişi kolaylaşır. Kalsinörinin inhibe edilmesiyle T hücrelerini aktive eden bazı önemli sitokin genlerinin ekspresyonu bozular. Sonuçta başta IL-2 olmak üzere T hücre aktivasyonunu sağlayan sitokinlerin sentezi engellenir. T hücrelerini tek aktifleştirme yolu bu yol olmamasına rağmen esas alloantijenik yol olduğundan böbrek transplantasyonu için gereken immunosüpresyon büyük ölçüde sağlanmış olur (7).

Benzer etkinlikleri olmasına rağmen takrolimusun emilimi safra asitlerinden bağımsız olduğu için daha iyidir. Takrolimusta ilaç kan düzeyinin tedavi edici aralıkta tutulması daha kolaydır. Her iki ilaç da karaciğer tarafından metabolize edilir ve safra yolu ile atılır. İlaç etkileşimleri aynıdır. Yan etkiler açısından gastrointestinal yan etkiler (aminotransferazlarda ve bilirubinlerde yükseklik), kozmetik yan etkiler (hipertrikozis, akne ve dişeti hipertrofisi), hiperlipidemi, nefrotoksisite (renal vazokonstriksiyon, kronik interstisyel fibrozis) ve hipertansiyon siklosporin A tedavisi alanlarda daha sık görülürken diabet, nörotoksisite ve kardiyotoksisite takrolimus tedavisi alanlarda daha sık görülmektedir (7).

Tedavi protokollerinde kalsinörün inhibitörleriyle beraber başta kortikosteroid ve azatioprin veya kortikosteroid ve mikofenolat mofetil olmak üzere birçok ilaç kombinasyon şeklinde immunosüpresif tedavi için kullanılmaktadır.

Ülkemizde allogreft kaybı konusunda en önemli problem %50-55' e ulaşan oranla akut ve kronik rejeksiyon olarak görülmektedir. Bu nedenle transplantasyonun başarısını arttırmak için uygun immunosüpresif ilaç seçimi konusunda yapılan araştırmalar önemlidir.

AMAÇ

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Transplantasyon Ünitesi' nde böbrek transplantasyonu yapılmış ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalınca takip edilmiş alıcılarda siklosporin A ve tacrolimusun etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 2001-2007 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesi' nde böbrek nakli yapılan, başlangıç immunosüpresif tedavisi olarak prednizolon, mikofenolat mofetil ve siklosporin A veya prednizolon, mikofenolat mofetil ve takrolimus verilen hastalar dahil edilmiş olup tüm alıcılardan böbrek transplantasyonundan önce operasyon ve immunosüpresif tedavi için gerekli olan yasal bilgilendirilmiş gönüllü oluru alınmıştır.

2007 yılı sonunda en az oniki aydır izlenen alıcılar değerlendirmeye alınmıştır.

Böbrek transplantasyonu olmasına rağmen aşağıda belirtilen alıcılar ise çalışmaya alınmamıştır.

1. 18 yaşından küçük alıcılar
2. Bir yıldan daha az süre ile başlangıç kalsinörin inhibitörünü alanlar
3. Bir yıldan daha az süre ile takip edilenler
4. Cerrahi bir nedenle operasyon sırasında greftlerini kaybedenler
5. Dış merkezde transplantasyon yapılmış olanlar
6. İmmunosüpresif tedavi protokolünde antimetabolit olarak azatioprin kullananlar

2001-2007 yılları arasında toplam yüzseksen böbrek transplantasyonu yapılmış olup, bunlardan otuz tanesi siklosporinli protokolde, yetmişbeş tanesi takrolimuslu protokolde olmak üzere toplam yüzbeş hasta bu çalışma için değerlendirmeye alındı.

Alıcılara verilen immunosüpresif tedavi protokolleri aşağıdaki şekildeydi:

1. Takrolimus tedavi protokolü

	Başlangıç	İdame	Düzy 0. saat (ng/ml)
Takrolimus (mg/kg)	0.15	0.07	İlk 6 ayda 7-12 > 6 ay 5-7 ng/ml
Mikofenolat mofetil (mg)	2000	1000-2000	
Prednizolon (mg)	20-30	5-10	

2. Siklosporin tedavi protokolü

	Başlangıç	İdame	Düzy 2. saat (ng/ml)
Siklosporin (mg/kg)	8	4-6	İlk 3 ay 1700 3-12 ay 1100-1500 > 12 ay < 800
Mikofenolat mofetil (mg)	2000	2000-1000	
Prednizolon (mg)	20-30	5-10	

Takrolimus ilaç düzeyi ölçümü son dozdan oniki saat sonra sabah aç karnına, siklosporin ilaç düzeyi ise sabah dozu alındıktan iki saat sonra yapıldı.

İlaçların tam kan düzeyleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü. Takrolimus tam kan düzeyi IMX sistemi kullanılarak takrolimus 2 (Abbott Laboratories; USA) kitiyle ölçüldü. Siklosporin tam kan düzeyi TDX sistemi kullanılarak siklosporin A monoklonal antikor (Abbott Laboratories; USA) yöntemiyle ölçüldü.

Kadavradan yapılan nakillerde serum kreatinin düzeyi 4 mg/dl' nin altına ininceye kadar kalsinörün inhibitörü başlanmadı. Bu alıcılara indüksiyon immunosüpresif tedavisi olarak 7-10 gün, kg başına 1,25 mg tavşan kaynaklı antitimositik globulin (Thymoglobulin) veya sıfırıncı ve dördüncü günlerde AntiCD 25 antikor (Basiliximab-simulect) 20 mg/gün verildi.

Tüm alıcılara enfeksiyon profilaksisi için aşağıdaki tedavi protokolü uygulandı.

1. Bactrim tablet 80/160 mg/gün (P. Carini profilaksisi)
2. PPD > 10 mm ise izoniyazid 200-300 mg/gün (Tüberküloz profilaksisi)
3. Asiklovir 1200-3200 mg/gün; antitimositik globulin verilen alıcılarda ise polivalan hiperimmunglobulin 500 mg/kg-15 gün ara ile iki doz şeklinde (Sitomegalovirus profilaksisi)

Alıcılar 2007 yılının sonuna kadar takip edildi ve siklosporin (otuz hasta) veya takrolimus (yetmişbeş hasta) temelli immunosüpresif tedavi alan alıcılar aşağıdaki değişkenler açısından karşılaştırıldılar.

A. Demografik özellikler

Alıcıların yaş ve cinsi, verici kaynağı (canlı veya kadavra), verici cinsi, alta yatan hastalık, diyaliz tedavisi tipi ve süresi, HbsAg ve/veya antiHCV pozitifliği bakıldı.

B. İmmunolojik özellikler

Alıcı ve vericilerin HLA tayinleri yapıldı ve doku uyumunu belirlemede mismatch sayısı kullanıldı (HLA A, B, DR lokuslarındaki uyumsuzluk).

C. Akut rejeksiyon

Hiçbir nedene bağlanamayan serum kreatinin değerinde %30 ve/veya üzerinde artış ve/veya allogreft biyopsisinde akut rejeksiyonun gösterilmesi ile tanı koyuldu.

D. Kardiyovasküler

Hipertansiyon varlığı değerlendirildi. Çalışma süresince en az bir ay ortalama sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ise veya alıcı antihipertansif ilaç kullanıyorsa hipertansiyonlu alıcı olarak kabul edildi.

İskemik kalp hastalığı ve kalp yetersizliği diğer kardiyovasküler hastalıklar olarak alındı.

E. Metabolik yan etkiler

1. Hiperlipidemi

Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci yıllarda ölçülen total kolesterol değeri ≥ 200 mg/dl ve/veya trigliserit değeri ≥ 180 mg/dl ise hiperlipidemi olarak kabul edildi.

2. Diabetes mellitus (Post-transplant DM)

Transplantasyondan sonra en az otuz gün insülin tedavisinin gerektiği açlık (>125 mg/dl) ve tokluk kan şekeri yüksekliği (>200 mg/dl) olarak değerlendirildi.

3. Serum elektrolitleri

Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci yıllardaki serum kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), potasyum (mEq/L) ve ürik asit (mg/dl) düzeyleri ölçüldü.

4. Kemik metabolizması üzerine olan etkiler

Osteopeni ve osteoporoz araştırıldı. Tanı koymada DEXA testi ile kemik yoğunluğunun tayini kullanıldı. Femur başı ve/veya lumbal bölgedeki T-skoru 0 ile -2.5 arasında ise osteopeni, -2.5 altında ise osteoporoz olarak kabul edildi. DEXA transplantasyon sonrası altıncı ayda uygulandı.

F. Allogreft fonksiyonu

Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci yıllardaki serum kreatinin düzeyleri (mg/dl) ölçüldü.

Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci yıllarda yapılan tam idrar tahlilinde en az bir pozitif albumin olanlar ve ESBACH yöntemi ile günlük üçyüz miligram ve üzerindeki protein miktarı proteinüri olarak değerlendirildi.

Alıcıların üçüncü, altıncı aylarda ve birinci, ikinci yıllarda yapılan tam idrar tahlilinde iki ve daha fazla eritrosit görülmesi hematüri olarak değerlendirildi.

Proteinüri ve/veya hematüri ve/veya anlamlı kreatinin artışı olanlarda allogreft biyopsisi yapıldı.

G. Enfeksiyon

Hastaneye yatış gerektiren, klinik belirti ve bulgularla ve/veya etkenin gösterilmesi ile tanı konulmuş olan bakteri, virus, mantar veya protozoa kaynaklı hastalığın varlığı enfeksiyon atağı olarak değerlendirildi.

H. Kozmetik yan etkiler

Kıllanmada artış, akne, saç dökülmesi ve dişeti hiperplazisi kozmetik yan etkiler olarak değerlendirildi.

I. Malignite

Böbrek transplantasyonundan sonra immunosüpresif tedaviye bağlı olarak ortaya çıkan ve doku tanısı ile kanıtlanmış maligniteler.

J. İlaç toksisitesi

İlaç toksisitesini düşündüren klinik ve laboratuvar bulgular ve/veya ilaç düzeyinin, tedavi aralığından ardışık olarak üç kez istenilen testlerde yüksek saptanması, ilaç toksisitesi olarak kabul edildi. Nefrotoksik etki serum kreatininde rejeksiyon veya başka bir nedene bağlı olmayan %30 ve üzerinde artış ve buna eşlik eden ilacın toksik tam kan düzeyi ve/veya allogreft biyopsisinde uygun bulguların görülmesi olarak tanımlandı.

K. İmmunosüpresif protokol değişikliği

Alıcılarda akut veya kronik rejeksiyon, organ toksisitesi veya yan etki gibi nedenlerle kalsinörin inhibitörlerinin değiştirilmesi ilaç değişimi olarak kabul edildi.

L. Mortalite

Renal transplantasyondan sonra fonksiyon gören allogreftte sahip hastanın ilk üç ay içerisinde herhangi bir nedenden ölmesi.

İstatistik yöntemi

Bu veriler SPSS10.0 programı ile sürekli değişkenler student t testi, kategorik değişkenler ki-kare testi, sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson's korelasyon testi, allogreft sağkalımları Kaplan-Meier analizi ile hesaplandı.

BULGULAR

A. Demografik bulgular

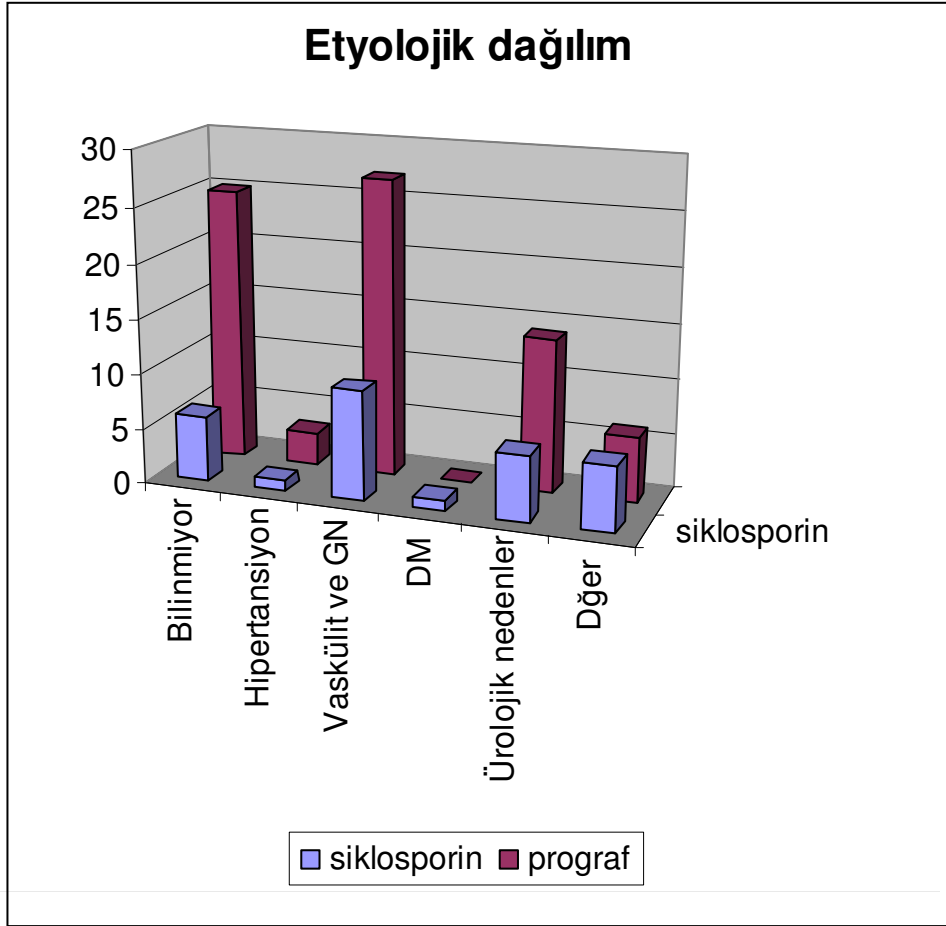
Gruplardaki alıcıların demografik özellikleri Tablo 1’ de verilmiştir. Siklosporin kullanan grupta erkek hasta yüzdesi takrolimus kullanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer veriler açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1. Alıcıların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Takrolimus Grubu n:75	Siklosporin Grubu n:30	p
Ortalama Yaş	33.5±9.5	33.8±8.5	0.86
Kadın/Erkek	31/44	5/25	0.022
Canlı/kadavra verici	69/6	28/2	1.0
Diyaliz tedavisi			
Preemptif (%)	2 (%3)	1 (%3)	
HD (%)	70 (%93)	29 (%97)	0.53
SAPD (%)	3 (%4)	0	
Ortalama diyaliz süresi (ay)	25.8±23.6	23.9±24.2	0.7
HbsAg (+)	2	0	1.0
AntiHCV (+)	4	0	0.58

Altta yatan hastalıklara bakıldığında en sık görülen son dönem böbrek yetmezliği nedeninin her iki grupta da glomerulonefrit ve vaskülitler (SLE, Behçet hastalığı, HSP) olduğu saptandı (Grafik 1). Ürolojik nedenler arasında veziköüretal reflü, nefrolitiyazis, nörojenik mesane ve UPJ darlığı; diğer nedenler arasında amiloidoz, kronik pyelonefrit ve polikistik böbrek hastalığı mevcuttur.

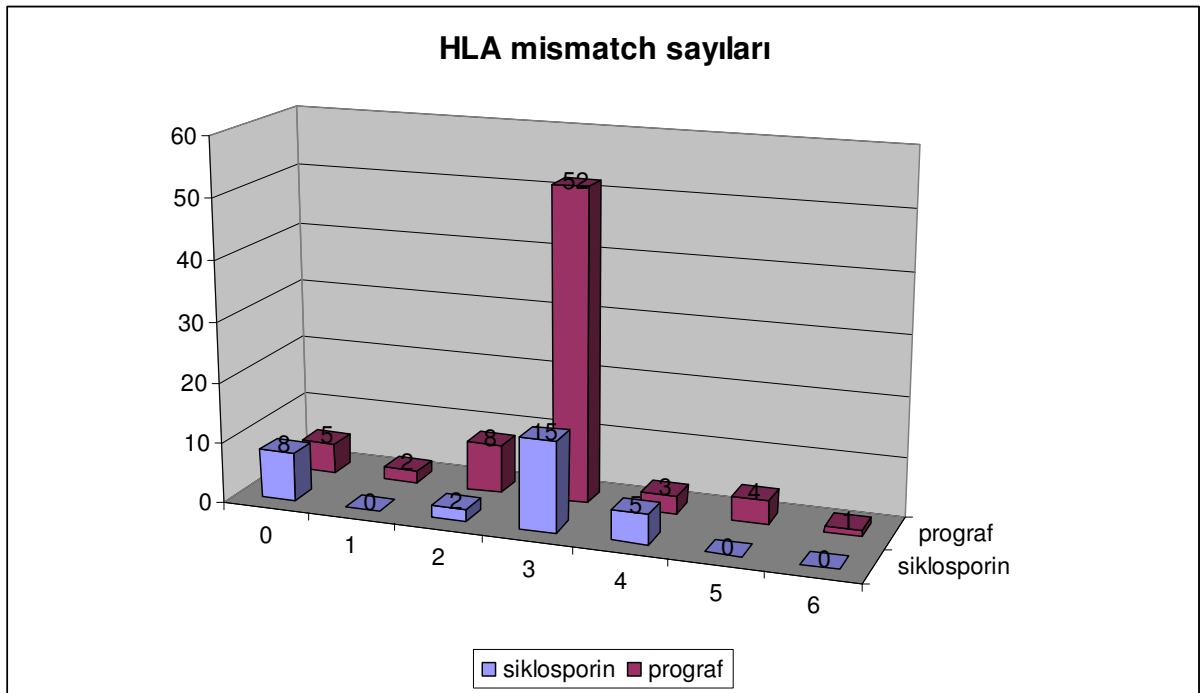
Grafik 1: Alıcıların SDBY nedenlerinin dağılımı



B. İmmunolojik özellikler

Her iki grupta da en sık üç lokus uyumsuzluğu ile nakil yapılmıştı (Grafik 2). Siklosporin grubunda ortalama HLA mismatch sayıları daha az idi ve buna bağlı olarak siklosporin grubunda HLA doku uyumu daha iyi idi. (Siklosporin grubunda 3.0 ± 0.8 iken takrolimus grubunda 2.5 ± 1.3 , $p:0.022$).

Grafik 2: Grupların HLA mismatch sayıları



C. Rejeksiyon

Takrolimus grubunda akut rejeksiyon sıklığı %23 olarak saptandı. Biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon sıklığı ise %16 olarak bulundu.

Siklosporin gurunda akut rejeksiyon sıklığı %10 olarak saptanırken biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon sıklığı %7 olarak saptandı.

İki grup akut rejeksiyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.162). Fakat takrolimus grubunda daha sık akut rejeksiyon geliştiği saptandı (%23 ; %10).

Hiçbir hastada akut rejeksiyona bağlı greft kaybı olmadı. Takrolimus alan grupta, iki hastada steroide dirençli akut rejeksiyon atağı görülürken, siklosporin alan grupta hiç görülmedi.

D. Kardiyovasküler bulgular

Hipertansiyon takrolimus alan grupta %64 siklosporin alan grupta %76 oranında görülürken, her iki grup arasında hipertansiyon görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0.253).

Ortalama sistolik ve ortalama diyastolik kan basınçları ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Takrolimus Grubu (n:75)	Siklosporin Grubu (n:30)	p
Hipertansiyon	48 (%64)	23(%76)	0.253
Sistolik kan basıncı	123.3±14.1	125.0±16.2	0.602
Diyastolik kan basıncı	81.1±8.9	80.3±9.0	0.683

İskemik kalp hastalığı takrolimus alan grupta iki hastada ortaya çıkarken siklosporin alan grupta bir hastada ortaya çıktı (p: 1.0).

Konjestif kalp yetmezliği siklosporin alan grupta bir hastada gelişirken takrolimus alan grupta hiç görülmedi (p: 0.286).

E. Metabolik yan etkiler

1. Hiperlipidemi

Takrolimus alan grupta kırkbir (%55) hastada hiperlipidemi gelişirken siklosporin alan grupta onaltı (%53) hastada hiperlipidemi gelişti ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca her iki grupta da kolesterol ve trigliseritin birlikte yükselmesi aynı sıklıkta görüldü (%17 , %20).

Ortalama kolesterol ve trigliserit değerlerine bakıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 3). Fakat her iki grupta nakil sonrası hiperlipidemi gelişme sıklığı ve zamanı birbirine benzer olsa da en son kontrol değerlerine göre özellikle kolesterol ortalama düzeylerinde siklosporin grubunda düşüş gözlenirken takrolimus grubunda artış saptandı.

Tablo 3. Kolesterol ve trigliserid değerlerinin karşılaştırılması

	Ortalama kolesterol	Ortalama trigliserid	En son kolesterol (45±20 ay)	En son trigliserid (45±20 ay)
Takrolimus	177±32	157±55	186±40	154±76
Siklosporin	190±38	170±78	188±40	161±119
p	0.101	0.331	0.865	0.729

2. Post-Transplant Diabetes Mellitus (PTDM)

Takrolimus alan grupta üç (%4) hastada PTDM gelişirken siklosporin alan grupta iki (%6) hastada PTDM gelişti. İki grup arasında PTDM gelişme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.617)

3. Serum elektrolitleri

Ortalama kalsiyum ve fosfor değerleri her iki grupta da benzer sınırlarda seyrederken, ortalama ürik asit ve potasyum değerleri siklosporin alan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4).

Tablo 4. Alıcıların serum kalsiyum, fosfor, ürik asit, potasyum düzeyleri

	Takrolimus	Siklosporin	p
Ortalama kalsiyum	9.80±0.4	10.0±0.3	0.052
Ortalama fosfor	3.2±0.5	3.3±0.5	0.494
Ortalama ürik asit	5.4±1.1	6.3±0.9	0.000
Ortalama potasyum	4.1±0.2	4.3±0.3	0.003

4. Kemik metabolizması üzerine olan etkiler

Alıcıların transplantasyon sonrası altıncı ayda bakılan DEXA incelemelerinin T skorları her iki grup için lomber vertebra ve sol femur boynu açısından ayrı ayrı hesaplandı ve sonuçta iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Lomber vertebra için p: 0.358 sol femur boynu için p: 0.235).

F. Allogreft fonksiyonu

Yirmidört aylık takip süresince serum kreatinin düzeyleri takrolimus alan grupta siklosporin alan gruba göre daha düşük seyrederken yirmidördüncü aydan sonraki en son kontrol serum kreatinin düzeyleri siklosporin alan grupta daha düşük seyretti. Ortalama serum kreatinin değeri takrolimus alan grupta daha düşük olmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı değildi (Tablo 5).

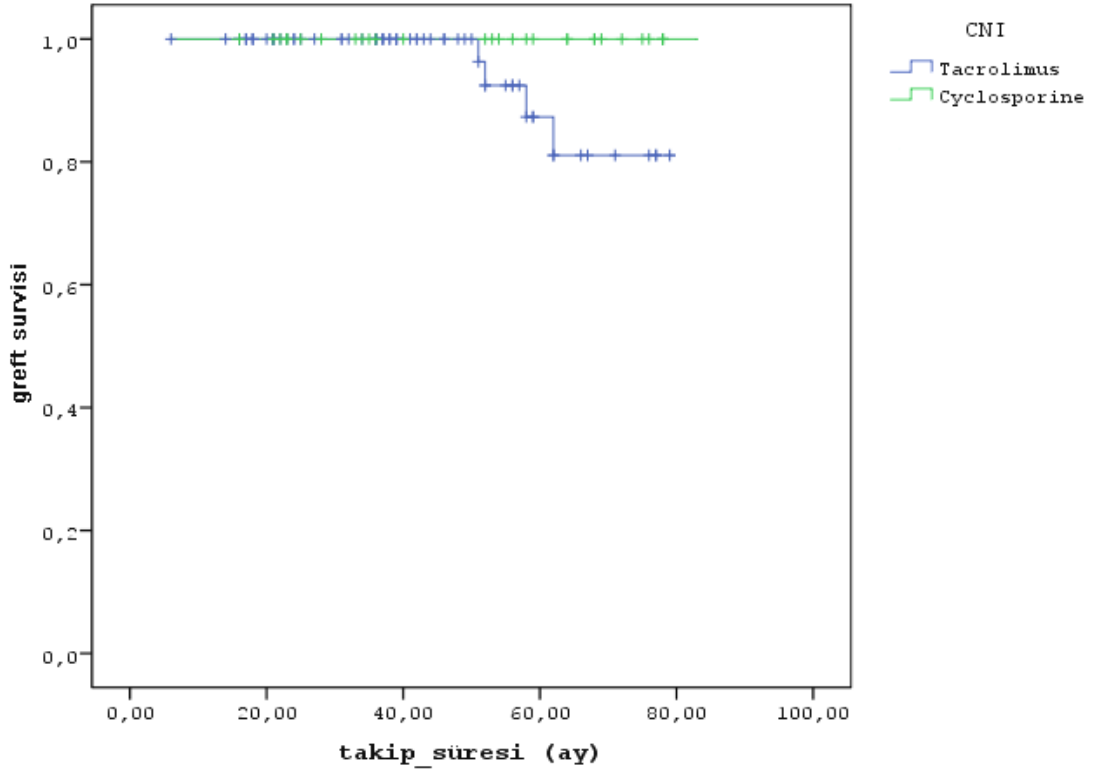
Tablo 5. Alıcıların serum kreatinin düzeyi

	Takrolimus	Siklosporin	p
3 Ay	1.2±0.3	1.4±0.4	0.021
6 Ay	1.2±0.3	1.3±0.2	0.097
12 Ay	1.2±0.3	1.3±0.2	0.108
24 Ay	1.15±0.3	1.35±0.3	0.018
En son (45±20 ay)	1.6±0.6	1.4±0.4	0.594
Ortalama	1.3±0.4	1.35±0.2	0.280

Tabloda da görüldüğü üzere üçüncü ve yirmidördüncü aylardaki serum kreatinin değerleri anlamlı olarak takrolimus alan grupta daha düşük saptandı.

Her iki grup arasındaki greft survilerini karşılaştırmak açısından üçüncü ay, birinci ve ikinci yıllardaki kreatinin düzeylerine bakılarak ve bu değerler birbirleriyle karşılaştırılarak kreatininde %50 artış olmasına göre çizilen Kaplan-Meier grafiği şekilde görülmektedir (Şekil 1). Log rank testine göre iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0.072).

Şekil 1: Grupların greft survileri



Nakil sonrası ortaya çıkan herhangi bir nedene bağı proteinüri siklosporin alan grupta görülmezken takrolimus alan grupta dört hastada görüldü. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p:0.254).

Takrolimus alan grupta gelişen proteinürilerin üçünde biyopsi yapılmış ve bir hastada nüks IgA nefriti, bir hastada hafif akut rejeksiyon ve kronik allogreft nefrotoksitesisi, bir hastada da borderline değişiklikler (akut rejeksiyon ve akut intersitisyel nefriti düşündüren bulgular) saptandı.

Hematüri takrolimus alan grupta onüç hastada görülürken siklosporin alan grupta altı hastada görüldü. Hematüri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p:0.782).

Siklosporin alan grupta hematüri gelişen hastalardan birinde yapılan biyopsi sonucunda nüks IgA nefriti saptandı. Takrolimus alan grupta hematüri gelişen hastaların üçünde yapılan biyopsiler sonucunda ikisinde akut rejeksiyon birinde ise ilaç toksisitesi saptandı.

G. Enfeksiyon

Takrolimus alan grupta onaltı (%21) hastada toplam yirmidört enfeksiyon atağı saptandı ve bunların onbeşi pyelonefrite, altısı pnömöniye, biri viral plöreziye, biri CMV sepsisine ve biri sellülite bağlandı.

Siklosporin alan grupta ise dört (%13) hastada toplam dört enfeksiyon atağı saptandı ve bunların üçü pyelonefrite ve biri pnömöniye bağlandı.

Her iki grup arasında enfeksiyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p: 0.188).

H. Kozmetik yan etkiler

Siklosporin alan grupta kozmetik yan etkiler anlamlı olarak daha sık görüldü (p:0.001). Dört hastada yaygın akne, dört hastada dişeti hipertrofisi, iki hastada tüylenme saptandı. Takrolimus alan grupta ise iki hastada yaygın akne ve bir hastada tüylenme saptandı.

I. Malignite

Böbrek transplantasyonundan sonra her iki grupta da hiçbir hastada malignite gelişmedi.

J. Nefrotoksisite

Takrolimus alan grupta %5 hastada nefrotoksisite görülürken siklosporin alan grupta %13 hastada nefrotoksisite görüldü ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0.019).

K. İmmunosüpresif protokol değişikliği

Alıcılarda akut veya kronik rejeksiyon, yan etki ve organ toksisitesi gibi nedenlerle kalsinörin inhibitörlerinin ve/veya antimetabolitlerin değiştirilmesi immunosüpresif protokol değişikliği olarak kabul edildi ve iki grup arasında sıklıklarına bakıldı.

Takrolimus alan grupta %7 oranında ilaç değişimi görülürken bu oran siklosporin grubunda %27 olarak saptandı ve ilaç değişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p: 0.042).

Siklosporinden takrolimusa değişim altı hastada görülürken takrolimustan siklosporine değişim yapılmadığı saptandı. Bu altı değişimden sadece ikisinde biyopsi kanıtlı siklosporin toksisitesi saptandı. Takrolimus alan grupta üç hastada mikofenolat mofetil tedavisinden azatioprin tedavisine geçilirken siklosporin grubunda sadece bir hastada bu yönde bir değişim yapıldı. Ayrıca takrolimus alan gruptan iki hastada ve siklosporin alan bir hastada rapamisine dönüşüm yapıldığı saptandı. Bu değişimlerin hepsinde biyopsi kanıtlı kronik allogreft nefropatisi ve akut rejeksiyon saptandı.

L. Mortalite

İzlem süresince her iki grupta da hiçbir hasta kaybedilmedi.

TARTIŞMA

Doğru cerrahi teknikle yapılmış ve başarılı olmuş böbrek transplantasyonundan sonra, greft sağkalımını etkileyen en önemli faktörlerin başında, doğru ve yeterli immunosüpresif tedavinin yapılması gelmektedir. 1960 yılında azatioprinin bulunması transplantasyon başarisında önemli bir adım olmuştur. 1980 yılında siklosporinin kullanıma girmesi ile daha az akut rejeksiyona rastlanılmış ve greft sağkalım sresinde belirgin uzama gözlenmiştir. Daha sonra 1996 yılında diğer bir kalsinörin inhibitörü olan takrolimus böbrek transplantasyonu için kullanılmaya başlanmış ve böylece immunosüpresif tedavi protokollerinde alternatifler çoğalmıştır (3).

Günümüzde kalsinörin inhibitörlerini etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştıran birçok çalışma mevcuttur. Her iki ilacın etkinliği ve yan etki profilleri açılarından belirgin özellikleri bilinmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu özellikler saptanmadığı gibi ters sonuçlar da gözlenmiştir. Örneğin siklosporin kullanan alıcılarda daha sık hipertansiyon görüldüğü çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış olmasına rağmen, hiç de azımsanmayacak sayıda çalışmada ise bunun böyle olmadığı, hatta bazı çalışmalarda takrolimus alıcılarında hipertansiyona daha sık rastlanıldığı görülmüştür. Bu tür farklılıkları açıklayacak birçok neden olduğu için (ırksal özellikler, doku uyumu, hastanın tedaviye uyumu gibi...) her transplantasyon merkezi hastalarına en uygun tedavi protokolünü uygulamaya çalışmaktadır. Bu yüzden her transplantasyon merkezinin uyguladığı immunosüpresif tedavi protokolleri arasında farklılıklar olmaktadır.

Bu alışmada; İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı tarafından izlenen renal transplantasyonlu hastalara uygulanmış immunosüpresif tedavi protokollerinden siklosporin+ mikofenolat mofetil+ steroid ve takrolimus+ mikofenolat mofetil+ steroid tedavileri etkinlik ve güvenilirlik açılarından karşılaştırılmıştır.

İmmunosüpresif tedaviden beklenen en önemli etkinlik akut rejeksiyonun başarılı bir şekilde önlenmesidir. Birçok çalışmada takrolimus alan alıcılarda akut rejeksiyona daha az sıklıkta rastlanıldığı görülmüştür. K.-H. Dietl ve arkadaşlarının (8) yaptığı randomize bir çalışmada, M. R. Wayman ve arkadaşlarının (9) yaptığı retrospective bir analizde akut rejeksiyon sıklığının anlamlı olarak takrolimus alan grupta daha az görüldüğü saptanmıştır (%19.6 ; %37.3 , p: 0.01 / %29.8 ; %51.6 , p: 0.001). Bunların yanı sıra Bernhard K. Kramer ve arkadaşlarının (10) yaptığı (%0.8; %0.9) ve Thomas Waid ve arkadaşlarının (11) yaptığı (%4.8; %5.0) randomize çalışmalarda akut rejeksiyon sıklığı her iki grupta aynı bulunurken, 2003 yılında Maroun M. Abou-Jaoude ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada akut rejeksiyon sıklığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da takrolimus alan grupta daha çok sayıda akut rejeksiyon (siklosporin grubunda %7.4, takrolimus grubunda %20) görülmüştür. Ayrıca, steroide dirençli akut rejeksiyon sıklığı anlamlı olarak takrolimus grubunda daha sık bulunmuştur (12).

Bizim çalışmamızda, her iki grup arasında akut rejeksiyon sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmasa da, siklosporin alan grupta daha az sıklıkta akut rejeksiyon saptadık (%10 ; %21). 2002 yılında yine kliniğimizde yapılan bir çalışmada (13), siklosporin alan grupta akut rejeksiyon sıklığı anlamlı olarak daha fazla saptanmıştı (%35 ; %12 , p: 0.05). Bizim sonuçlarımızın farklı olmasında iki neden olabilir. Bunlardan birincisi; bizim çalışmamıza aldığımız siklosporin grubundaki alıcıların doku uyumlarının anlamlı olarak takrolimus grubundakilerden daha iyi olması (3.0 ± 0.8 ; 2.5 ± 1.3 , p: 0.022), ikinci neden ise bizim çalışmamızda antimetabolit olarak azatioprin yerine mikofenolat mofetil kullanılmasıdır. Bu teorimize destek olarak yukarıdaki verdiğimiz çalışmalarda, siklosporin grubunda daha az rejeksiyon veya aynı sıklıkta rejeksiyon görülenlerde (10, 11, 12) antimetabolit olarak mikofenolat mofetil kullanıldığını, daha fazla akut rejeksiyon görülen çalışmalarda (6, 7) ise azatioprin kullanıldığını saptadık. Ayrıca 2004 yılında M.Lucan ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14), siklosporin+ azatioprin, siklosporin+ mikofenolat mofetil alan gruplar karşılaştırılmış ve mikofenolat mofetil grubunda anlamlı olarak akut rejeksiyon daha az görülmüş ayrıca ortalama kreatinin seviyeleri de daha düşük saptanmıştır. Siklosporin verilecek alıcılara antimetabolit olarak mikofenolat mofetil verilmesi ve doku uyumunun daha iyi olduğu vericilerden transplantasyon yapılmasının, akut rejeksiyon sıklığını belirgin olarak iyi yönde etkilediğini saptadık. Yine kliniğimizde 2002 yılında yapılmış aynı çalışmada (13) siklosporin grubunda hipertansiyon (%88 ; %76) ve hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon sıklığının (%85 ; %13) bizim çalışmamızdan farklı olarak daha fazla olduğu ayrıca dişeti hiperplazisi sıklığının ve şiddetinin (%33 ; %13) çalışmamıza göre daha fazla olduğunu saptadık. Bu veriler bize siklosporin mikofenolat mofetil kombinasyonunun siklosporin azatioprin kombinasyonundan etkinlik ve yan etki açılarından daha iyi sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda steroide dirençli akut rejeksiyon atak sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Takrolimus alan grupta iki hastada (% 2.5) steroide dirençli akut rejeksiyon atağı görülürken, siklosporin alan grupta hiç görülmedi.

Hipertansiyon transplantasyon sonrası oluşan önemli komplikasyonlardan biridir ve tıpkı hiperlipidemi, diabet gibi greft survisini olumsuz etkiler. Siklosporin alan alıcılarda hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu bilinen bir gerçektir. M. R. Nayman' ın çalışmasında (9) bu veri gösterilmiştir (%82; %52). Bunun yanı sıra N. Murrhead ve arkadaşlarının yaptığı (15) çalışmada ise siklosporin ve takrolimus alan gruplar arasında hipertansiyon sıklığı açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hipertansiyon görülme sıklığı bakımından, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri bakımından her iki grupta sonuçların birbirine çok benzer olduğu saptandı (Takrolimus grubunda %64, siklosporin grubunda %76). Antihipertansiflere dirençli hasta her iki grupta da saptanmadığı gibi her iki grupta da kullanılan ilaç çokluğu benzerdi.

Kardiyovasküler hastalıklar, transplant hastalarında ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Kardiyovasküler hastalık için en önemli risk faktörü olan hiperlipidemi, transplantasyon sonrası sık görülen bir komplikasyondur. Bizim çalışmamızda hiperlipidemi gelişme sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunamadı (%51 ; %53). Her iki grupta da kolesterol ve trigliserid yüksekliklerinin aynı oranda olduğu saptandı (%17 ; %20). Bunların yanı sıra çalışma boyunca kolesterol ve trigliserid değerleri siklosporin alan grupta daha yüksek saptandı. Çalışmamızda hiperlipidemi nedeniyle ilaç dönüşümü yapılmadığı saptandı. Hiperlipidemi komplikasyonu geliştirme açısından her iki ilaç arasında fark olmadığı Maroun M. Abou (12) ve Tomasz Jarzembowski' nin (16) yapmış oldukları çalışmalarda da gösterilmiştir (%40 ; %30 p: >0.05). Fakat bazı çalışmalarda ise (H. Hohage (17) ve Kalas Venkiteswaran' nın (18)) hiperlipidemi sıklığı siklosporin alan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (258 mg/dl vs 225 mg/dl, p: <0.05) (213 mg/dl vs 184 mg/dl p:<0.05).

İskemik kalp hastalığı takrolimus grubunda iki hastada görülürken siklosporin grubunda bir hastada görüldü. Ayrıca siklosporin grubunda bir hastada konjestif kalp yetmezliği saptandı. Bu açılardan iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Post-transplant Diabetes Mellitus gelişimi (PTDM), takrolimus alan kişilerde daha sık rastlanılan bir komplikasyondur (19, 20), (takrolimus grubunda glukoz: 5.6 mmol l , siklosporin grubunda glukoz: 5.1 mmol l, p:<0.05 / takrolimus grubunda %18 ; siklosporin grubunda %8.3 , p:<0.05). Ancak bazı çalışmalarda da (21, 22, 23) PTDM gelişme sıklığı açısından her iki ilaç arasında anlamlı bir fark görülmediği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da takrolimus alan grupta üç alıcıda (%4) siklosporin alan grupta iki alıcıda (%6) PTDM gelişimi saptandı ve bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.617). Altta yatan hastalığı diabetes mellitus olan siklosporin grubundaki bir alıcı bu değerlendirmenin dışında tutuldu.

Kalsinörin inhibitörleri alan alıcılarda hiperpotasemi, hipomagnezemi, hiperürisemi ve hiperkloremik asidoz gibi metabolik anormallikler görülebilir. Bu anormallikleri oluşturan mekanizmalar tam olarak anlaşılmasa da intrarenal vazokonstriksiyon ve direkt renal tubuler toksisite en başta suçlanan sebeplerdir (24). Biz çalışmamızda alıcıları kalsiyum, potasyum, ürik asit ve fosfor serum düzeyleri açısından karşılaştırdık. Özellikle potasyum ve ürik asit düzeylerinin yükseklikleri kalsinörin inhibitörleri ile tedavi edilen alıcılarda, toksisiteyi düşündüren diğer bulgular varlığında toksisite yönünde destekleyici verilerdir. Bizim çalışmamızda gruplar arasında kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından fark bulunmazken, potasyum ve ürik asit düzeyleri siklosporin grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ki (p:0.003 ; p: 0.000) bu bulgular çalışmamızda siklosporin grubunda anlamlı olarak daha fazla nefrotoksisite görüldüğü yönündeki sonuç ile örtüşmektedir.

Robert Higgins ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (24) hiperpotasemi takrolimus alan grupta daha fazla saptanmışken birçok randomize çalışmada ise aynı oranda görüldüğü saptanmıştır (25, 26).

Bizim çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak H. Hohage (17) ve M. Kanbay' ın (27) yaptığı çalışmalarda da serum ürik asit düzeylerinin anlamlı olarak siklosporin grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca H. Hohage' ın çalışmasında hiperürisemi görülen siklosporin alıcılarında takrolimusa konversiyon yapılmış ve ürik asit düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir. Ürik asit yüksekliği nefrotoksisite yapmamakta, nefrotoksisitenin göstergelerinden biri olabilmektedir. Siklosporin alanlarda daha sık rastlanılmasının sebebi siklosporinin daha fazla intrarenal vazokonstriksiyon ve renal tubuler toksisite yapmasıdır.

Post-transplantasyon erken dönemde fosforun böbrek ile kaybının artmasına bağlı olarak hipofosfatemi, süregen yüksek paratiroid hormon yükseklikleri nedeni ile hiperkalsemi meydana gelebilecek elektrolit bozukluklarıdır. Çalışmamızda iki grup arasında ortalama

kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı gibi (p: 0.052 ; p: 0.494) tedavi gerektirecek süregen hiperkalsemi ve hipofosfatemi görülmedi.

Post-transplant osteopeni ve osteoporoz daha çok, yüksek doz ve uzun süre steroid tedavisi alan hastalarda görülmektedir. Çalışmamızda osteoporoz açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Alıcılara post-transplantasyon altıncı ayda yaptırılan DEXA incelemelerindeki lomber vertebralar (takrolimus grubunda -1.79, siklosporin grubunda -1.59) ve sol femur başı (takrolimus grubunda -1.79, siklosporin grubunda -1.50) T skorları ayrı ayrı hesaplandı ve gruplar arasında bu açıdan da bir fark olmadığı saptandı (p: 0.358, p: 0.235).

Çalışmamızda, allogreft fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla serum kreatinin seviyelerine post-transplant üçüncü, altıncı aylar, birinci ve ikinci yıllar ile alıcının en son kontrole geldiği tarihte bakıldı. Tüm değerlerin ortalamasına bakıldığında iki grup arasında kreatinin seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0.280). Fakat üçüncü ve yirmidördüncü aylardaki değerlerin ortalamasının anlamlı olarak takrolimus grubunda daha düşük olduğu gözlenirken (p: 0.021 p: 0.018) en son kontrol tarihli ortalama değerler siklosporin grubunda anlamlı olmasa da daha düşük saptandı. Çalışmamızın sonuçları Tomasz Jarzembowski' nin (16) yaptığı çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir. Bu çalışmada takrolimus alan ondört hasta ile siklosporin alan yirmibir hasta post-transplant beş yıl süre ile izlenmiş ve gruplar arasında akut rejeksiyon sıklığı, ortalama kolesterol ve kreatinin düzeyleri ve post-transplant diabetes mellitus gelişim sıklıkları açısından birinci, üçüncü ve beşinci yıllardaki bulgulara göre karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmadaki tüm vericiler kadavradır. Tüm alıcılara yedi gün boyunca OKT3 tedavisi verilmiştir ve immunosüpressif tedavi protokolünde antimetabolit ilaç kullanılmamıştır. Çalışmanın birinci yılındaki ortalama kreatinin düzeyi değerleri siklosporin alan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptansa da (1.94 vs 1.39 p:0.02) üçüncü ve beşinci yılların sonunda bakılan ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (1.85 vs 1.68 ; 2.0 vs 1.87). Birçok çalışmada da ortalama kreatinin

değerleri her iki grupta benzer oranda saptanmıştır. Bunun yanı sıra ortalama kreatinin seviyelerinin takrolimus alan grupta daha düşük düzeyde olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (12, 28).

Post-transplant anlamlı proteinüri allogreft zedelenmesinin önemli işaretlerinden birisidir ve greft survisini olumsuz yönde etkiler. Siklosporin toksisitesi proteinüri nedenleri arasındadır. Proteinürinin sebebinin nefrotoksisite olduğunun tespiti güç olduğundan ilaca bağlamak zordur. Çalışmamızda her iki grupta proteinüri ve hematüri gelişimi sıklıkları istatistiksel olarak benzer saptandı (p:0.254 ; p:0.782). Takrolimus grubunda olan, proteinüri görülen hastalardan birinde ve siklosporin grubunda olan, hematüri görülen hastalardan birinde nüks IgA nefriti saptandı. Nüks nefrit gelişimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (takrolimus grubunda %1, siklosporin grubunda %3).

Enfeksiyonlar, post-transplant önemli komplikasyonlardan birisidir ve ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradadır. Enfeksiyon sıklığı açısından yapılan çalışmalarla, her iki ilaç tedavisi altında aynı sıklıkta enfeksiyon atağı geliştiği saptandı (12) (siklosporin %26; takrolimus %36). Çalışmamızda enfeksiyon sıklığı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmesi de takrolimus alan grupta daha sık saptandı (%21 ; %13 , p:0.188). Saptanan enfeksiyonlardan pyelonefrit ve pnömoni her iki grupta da en sık saptanan enfeksiyonlardı ve bu sonuçlar dünyada yapılan çalışmaların sonuçları ile örtüşmektedir. Pyelonefritin en sık görülen enfeksiyon tipi olmasının en önemli sebebi post-transplant gelişen cerrahi komplikasyonlardır (üreter darlığı veya kısa üreter sonucu hidronefroz, ürinom ve/veya lenfosel oluşumu gibi..). CMV enfeksiyonu sadece, takrolimus alan bir hastada görüldü ve antiviral tedavi ile iyileşme sağlandı.

Kozmetik yan etkilerin, özellikle dişeti hipertrofisi ve hipertrikozis siklosporin alanlarda daha sık görüldüğü bilinen bir gerçektir (29, 30). Bizim çalışmamızda da kozmetik yan etkiler siklosporin alan grupta anlamlı olarak daha sık görüldü (p: 0.001). Fakat ilaç

değişimine gidecek kadar şiddetli kozmetik yan etkiler olmadı. Çalışmamız 2002 yılında kliniğimizde yapılan çalışma (13) ile karşılaştırıldığında, siklosporin+ mikofenolat mofetil alan alıcılarda siklosporin+ azatioprin alan alıcılara göre daha az sıklıkta ve daha az derecede dişeti hipertrofisi görüldüğü saptandı (%13 ; %33).

Nefrotoksisite siklosporin alan alıcılarda daha sık gözlenen bir komplikasyondur. Mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da intrarenal vazokonstriksiyon ve renal tubuler toksisite en çok suçlanan nedenlerdir. Çok nadir de olsa bazı hastalarda tuz kaybettiren nefropati de görülmüştür (24). Çalışmamızda nefrotoksisite siklosporin alan alıcılarda anlamlı olarak daha fazla görüldü (%13 ; %5 , p:0.019). İki alıcıda biyopsi kanıtlı siklosporin toksisitesi saptandığından takrolimusa geçildi ve sonrasında yükselmiş kreatinin düzeylerinde belirgin düşüş gözlemlendi.

Çalışmamız süresi boyunca siklosporin alan grupta daha fazla ilaç değişimi yapıldı (p:0.042). Siklosporinden takrolimusa altı hastada geçiş yapılırken takrolimustan siklosporine geçiş saptanmadı. Takrolimus grubundan üç siklosporin grubundan bir hastada mikofenolat mofetile bağlı şiddetli gastrointestinal yan etkiler olduğundan azatioprin tedavisine geçildi. Ayrıca takrolimus alan gruptan iki, siklosporin alan gruptan bir hastada biyopsi kanıtlı kronik allogreft nefropatisi+ akut rejeksiyon saptandığı için rapamisin tedavisine geçiş yapıldı.

Çalışmaya alınan alıcıların hiçbirinde izlem süresince malignite görülmedi, herhangi bir nedenle greft kaybı olmadı.

Çalışmamız sonunda elde ettiğimiz sonuçlara göre iki ilaç arasında etkinlik ve güvenilirlik açılarından çok belirgin fark olmadığı saptandı. Akut rejeksiyon sıklığı her iki grupta istatistiksel olarak farklı olmasa da siklosporin alan grupta daha az görüldü. Bunun bir sebebi de siklosporin alanlarda HLA doku uyumunun daha iyi olmasının olabileceği düşünüldü. Ortalama kreatinin seviyeleri ve greft survileri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Yan etkilerden hipertansiyon, hiperlipidemi siklosporin alanlarda daha sık

beklenirken aynı oranda, post-transplant diabetes mellitus takrolimus grubunda daha sık beklenirken benzer oranlarda saptandı. Farklı olarak nefrotoksisite ve metabolik etkilerden hiperürisemi ve hiperpotasemi siklosporin grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü ki bu metabolik yan etkilerinin sıklığının yüksekliği siklosporin alan grupta daha sık nefrotoksisite görülmesine bağlandı. Kozmetik yan etkiler siklosporin alan grupta daha sık saptanmasına rağmen hastalarda, ilaç değişimini gerektirecek kadar ciddi derecede kozmetik yan etki oluşmadı.

ÖZET

Böbrek transplantasyonu yapılmış son dönem böbrek yetmezliği hastalarında cerrahi operasyondan sonra greft survisini etkileyen en önemli faktör doğru immunosupresif tedavinin verilmesidir. Bu çalışmada siklosporin veya takrolimus içeren tedavi protokollerinin etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırıldı.

Yöntem: 2001-2007 yılları arasında transplantasyon yapılan, immunosupresif tedavi olarak prednizolon, mikofenolat mofetil ve siklosporin alan otuz hasta; prednizolon, mikofenolat mofetil ve takrolimus alan yetmişbeş hasta çalışmaya alındı. Hastalar ortalama 45 ± 20 ay takip edildi ve üçüncü, altıncı, onikinci, yirmidördüncü aylardaki ve en son kontrol tarihli biyokimyasal değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Siklosporin grubunda erkek alıcı sayısı daha fazla ve ortalama mismatch sayısı daha azdı. Akut rejeksiyon açısından iki ilaç arasında istatistiki olarak anlamlı fark görülme de takrolimus grubunda daha sık idi. Siklosporin grubunda steroide dirençli akut rejeksiyon atağı görülmezken, takrolimus grubunda iki hastada görüldü. Ortalama kreatinin düzeyleri, hematüri ve proteinüri gelişme sıklıkları iki grup arasında benzerdi. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, osteoporoz, enfeksiyon sıklığı ve tipleri açısından iki grup arasında fark yoktu. Metabolik yan etkilerden hiperpotasemi ve hiperürisemi ve buna paralel olarak nefrotoksisite, ayrıca kozmetik yan etkiler siklosporin grubunda daha sık saptandı.

Sonuç: Etkinlik açısından değerlendirildiğinde ortalama kreatinin düzeyleri ve akut rejeksiyon atak sıklıkları bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların hiçbirinde greft kaybı olmadı. Kozmetik yan etkiler ve nefrotoksisite siklosporin kullananlarda daha sık görülürken; hipertansiyon, hiperlipidemi, PTDM, osteoporoz ve enfeksiyon gibi yan etkiler her iki grupta benzer oranlarda saptandı. Bu bulgular ışığında, siklosporin ve takrolimus arasında etkinlik açısından fark olmadığı ancak kozmetik yan etkiler ve nefrotoksisitenin siklosporinle daha sık oluştuğu sonucuna varıldı.

SUMMARY

In renal transplant recipients the most important factor is the appropriate immunosuppressive treatment after operation for graft survival. In this study the efficacy and safety of cyclosporine A and tacrolimus were compared.

Method: Renal transplant recipients undergoing renal transplantation between 2001 and 2007 were included in the study. 30 patients received prednisolone, mycophenolate mofetil and cyclosporin and 75 received prednisolone, mycophenolate mofetil and tacrolimus. The mean follow up period was 45 ± 20 months and biochemical parameters were compared at 3, 6, 12, 24 months and in the last visit.

Results: Male recipients were more numerous and the average mismatch number was less in cyclosporin group. Although there was no significant difference in acute rejection rate between two groups, it was higher in tacrolimus group. Mean serum creatinin levels and development of hematuria and proteinuria were similar in two groups. There were no significant difference for hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, osteoporosis or types and frequency of infections between groups. There was a higher incidence of hyperkalemia, hyperuricemia and nephrotoxicity in cyclosporin group.

Conclusion: There was not any difference for mean serum creatinin levels and attack frequency between two groups. There was not seen any graft lost in patients. Cosmetic side effects and nephrotoxicity was higher in cyclosporin group. There was no significant difference for hypertension, hyperlipidemia, PTDM, osteoporosis and infection between two drugs. In light of these findings we can conclude that there was not any difference for efficacy but there was more cosmetic side effects and nephrotoxicity in cyclosporin group.

KAYNAKLAR

1. Karl Skorecki, Jacob Gren, Barry M. Brenner. Chronic Renal Failure Harrison' s Principles of Internal Medicine 1653-1663.
2. Nina Tolckoff-Rubin, Nelson Goes Treatment of Irreversible Renal Failure Cecil Textbook of Medicine 716-726
3. Alexander S. Goldfarb-Rumyantzev, Smith L., Shihab F. S., Baird B. C., Habib A. N., Lin S., and Barenbaum L. L. Role of Maintenance Immunosuppressive Regimen in Kidney Transplant Outcome . Clin J Am Soc Nephrol 1: 563-574.
4. Carpenter C. B., Milford E. L., Sayegh M. H. Transplantation in The Treatment of Renal Failure. Harrison' s Principles of Internal Medicine. 1668-1674.
5. Hostetter T. H. Chronic transplant rejection. Kidney Int. 1994 46:266-279
6. Isoniemi H., Nurmien M., Tikkanen MJ, Von Willebrand E., Krogerus L., Ahonen J., Eklund B., Hockerstedt K., Salmela K., Hayry P., Risk factors predicting chronic rejection of renal allografts Transplantation. 1994 57:68-72.
7. First MR. Clinical application of immunosuppressive agents in renal transplantation. Surgical Clinics of North America; 1998; 78(1): 61-76.
8. Dietl K.-H., for the European Renal Transplantation Study Grup. Oral Dosing of Tacrolimus and Cyclosporine Microemulsion-Results From a Large Multicenter Study in Renal Transplantation. Transplantation Proceedings, 34, 1659-1660 (2002).
9. Wayman M. R., Oniscu G. C., Forsythe J. L. R., and Whitworth C. E. Two-Year Outcome in Renal Allograft Recipients Comparing Neoral-Led With Tacrolimus-Led Therapy. Transplantation Proceedings, 34, 1663-1665 (2002).

10. Bernhard K.Kramer, Giuseppe Montagnino, Domingo del Castillo, Raimund Margreiter, Heide Sperschneider, Cristoph J.Olbricht, Bernd Kruger, Joaquin Ortuno, Hans Köhler, Ulrich Kunzendorf, Hans-Krister Stummvoll, Jose M.Tabernero,Ferdinand Mühlbacher, Manuel Rivero, Manuel Arias, for the European Tacrolimus vs Cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Stud Group: Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation:2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 968-973
11. Waid T. For the CRAF Study Group. Tacrolimus as secondary intervention vs. cyclosporine continuation in patients at risk for chronic renal allograft failure. *Clinics Transplant* 2005: 19: 573-580.
12. Abou-Jaoude M. M., Ghantous I., Almawi W. Y. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporin a microemulsion (neoral) maintenance immunosuppression: effects on graft survival and function kidney transplantation (KT). *Molecular Immunology* 39 (2003) 1095-1100.
13. Dr. Serdar Kubilay Koç, Doç. Dr. Süheyla Apaydın ; Böbrek transplantasyonunda iki kalsinörin inhibitörünün karşılaştırılması, 2002.
14. Lucan M., Iacob G., Lapuşan C., Munteanu A., and Sirbu S. Ten Years of Cyclosporine Use in Renal Transplantation: A Single-Center Experience With 479 Renal Transplants. *Transplantation Proceedings*, 36 (Suppl 2S), 177S-180S (2004).
15. Muirhead N., House A., Hollomby D. J., and Jevnikar A. M. A Comparison Between Cyclosporine and Tacrolimus-Based Immunosuppression for Renal Allograft: Renal Function and Blood Pressure After 5 Years. *Transplantation Proceedings*, 35, 2391-2394 (2003).

16. Jarzembowski T., Panaro F., Raofi V., Dong G., Testa G., Sankary H. And Benedetti E. Long-term results of a prospective randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine in African-American recipients of primary cadaver renal transplant. *Transplant International* 18 (2005) 419-422.
17. Hohage H., Hillebrant U., Welling U., Zeh M., Heck M., Gerhardt U. W., and Suwelack B. M.. Cyclosporine and Tacrolimus: Influence on Cardiovascular Risk Factors. *Transplantation Proceedings*, 37, 1036-1038 (2005).
18. Venkiteswaran K., Sgoutas D. S., Santanam N., Neylan J. F. . Tacrolimus, cyclosporine and plasma lipoproteins in renal transplant recipients. *Transpl. Int.* (2001) 14: 405-410.
19. Dmitrewski J., Krentz A. J., Mayer A. D., Buckels J. A. C., Barnes A. D., Smith J. And Natrass M. . Metabolic and hormonal effects of tacrolimus (FK506) or cyclosporin immunosuppression following renal transplantation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 3, 287-292.
20. Oberholzer J., Thielke J., Hatipoglu B., Sankary H. N., and Benedetti E. . Immediate Conversion From Tacrolimus to Cyclosporine in the Treatment of Posttransplantation Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings*, 37, 999-1000 (2005).
21. Murphy G. J., Waller J. R., Sandford R. S., Furness P. N. And Nicholson M. L. . Randomized clinical trial of the effect of microemulsion cyclosporin and tacrolimus on renal allograft fibrosis. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 680-686.
22. Reimer J., Franke GH, Philipp T, Heemann U. Quality of life in kidney recipients: comparision of tacrolimus and cyclosporine-microemulsion. *Clin. Transplant* 2002: 16: 48-54.

23. Duijnhoven E. M. V., Christiaans M. H. L., Boots J. M. M., Nieman F. H. M., Wolffenbuttel B. H. R., and Hooff J. P. V. . Glucose Metabolism in the First 3 Years after Renal Transplantation in Patients Receiving Tacrolimus versus Cyclosporine-Based immunosuppression. *J. Am. Soc. Nephrol* 13: 213-220, 2002.
24. Higgins R., Ramaiyan K., Dasgupta T., Kanji H., Fletcher S., For Lam and Kashi H. . Hyponatraemia and hyperkalaemia are more frequent in renal transplant recipients treated with tacrolimus than with cyclosporin. Further evidence for differences cyclosporin and tacrolimus nephrotoxicities. *Nephrol. Dial. Transplant* (2004) 19: 444-450.
25. Margreiter R., European Tacrolimus vs cyclosporin Microemulsion Renal Transplantation Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359: 741-746
26. Vincenti F., Jensik SC., Filo RS., Miller J., Pirsch J. . A long –term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* 2002; 73: 775-782
27. Kanbay M., Akcay A., Huddam B., Usluogullari C. A., Arat Z., Ozdemir F. N., and Haberal M. . Influence of Cyclosporine and Tacrolimus on Serum Uric Acid Levels in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 37, 3119-3120 (2005).
28. Molina M. G., Morales J. M., Marcen M. R., Campistol J. M., Oppenheimer F., Seron D., Gil-Vernet S., Capdevila L., Andres A., Lampreave I., Del Castillo D., Cabello M., Burgos D., Valdes F., Anaya F., Escuin F., Arias M., Pallardo L., and Bustamante J. . Renal Function in Patients With Cadaveric Kidney Transplants Treated With Tacrolimus or Cyclosporine. *Transplantation Proceedings*, 39, 2167-2169 (2007).

29. Spolidorio LC., Spolidorio DMP., Massucato EMS., Neppelenbroek KH., Campanha NH., Sanches MH. . Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Diseases* (2006) 12, 309-314.
30. James JA., Jamal S., Hull PS., Macfarlane TV., Campbell BA., Johnson RWG., Short CG. . Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J. Clin. Periodontol* 2001; 28: 848-852