

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



**RENAL TRANSPLANTASYON YAPILAN**  
**HASTALARDA m-TOR İNHİBİTÖRLERİ'NİN**  
**KULLANIMI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Ammar AJOUZ**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. Nurhan SEYAHİ**

**İstanbul- 2015**

## TEŞEKKÜR

*Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimime katkıda bulunan bilim dallarındaki tüm öğretim üyelerine ve özellikle Nefroloji bilim dalındaki değerli hocalarıma başta Prof. Dr. Nurhan SEYAHİ olmak üzere teşekkürlerimi sunarım.*

*Tez çalışmamı her aşamasında çok yardımını gördüğüm Hemşire Emine Çakır'a teşekkür ederim. Beni yetiştiren, günlere gelmemi sağlayan ve desteklerini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Ammar AJOUZ*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
<b>1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>1</b>
<b>2. AMAÇ .....</b>	<b>5</b>
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM .....</b>	<b>6</b>
3.1. Kontrol grubunun oluşturulması .....	7
3.2. Standart immunosüpresif tedavi .....	7
3.3. Tanımlamalar .....	7
3.4. İstatistiki Hesaplamalar .....	8
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>9</b>
4.1. Demografik Veriler .....	9
4.2. m-TOR inhibitörlerine başlama .....	10
4.3. m-TOR inhibitörü başlandıktan sonra immunosüpresif maliyetindeki değişim .....	12
4.4. m-TOR inhibitörü ile takip .....	12
4.5. Kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	19
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>22</b>
<b>6. ÖZET .....</b>	<b>26</b>
<b>7. SUMMARY .....</b>	<b>27</b>
<b>8. KAYNAKLAR: .....</b>	<b>28</b>

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Demografik ve klinik verileri .....	9
Tablo 2. Hastaların nakil sonrası birinci ay ile m-TOR inhibitörü başlandığı tarihteki laboratuvar incelemeleri .....	13
Tablo 3. Hastaların m-TOR inhibitörü başlangıcı ile birinci yıl sonundaki laboratuvar incelemeleri.....	13
Tablo 4. Hastaların m-TOR inhibitörü başlangıcı ile ikinci yıl sonundaki laboratuvar incelemeleri.....	14
Tablo 5. Hastaların m-TOR inhibitörü başlangıcı ile son poliklinik kontrolündeki laboratuvar incelemeleri .....	14
Tablo 6. Hastalar takip boyunca gluko, lipid ve hemogram parametrelerinin belirtilen sınırların üstüne çıkmasına göre değerlendirilmesi .....	16
Tablo 7. Hastaların nakil sonrası 1. ay ve m-TOR tedavisi başlangıcındaki kan basıncı ve immunsupressif dışındaki ilaç kullanımı .....	17
Tablo 8. Hastaların m-TOR tedavisi başlangıcındaki ve takipleri boyunca kan basıncı ve immunsupresif dışındaki ilaç kullanımı.....	18
Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarının nakil sırasındaki demografik klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması .....	19
Tablo 10. Çalışma ve kontrol grubu arasında m-TOR tedavisi başlangıcındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	20
Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubu arasında m-TOR tedavisinin 1. yılındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	20
Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubu arasında m-TOR tedavisinin 2. yılındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	21
Tablo 13. Çalışma ve kontrol grubu arasında son poliklinik kontrolü sırasındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.....	21

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’de RRT gören hastaların milyon nüfus başına olan insidans ve prevalansındaki değişim .....	1
Şekil 2. Türkiyede yıllar içinde yapılan renal tranplantasyon adeti .....	2
Şekil 3. Böbrek nakillerinde yıllar içinde kadaverik nakil oranlarındaki değişim .....	2
Şekil 4. Son dönem böbrek yetmezliğinin etiyolojisi .....	10
Şekil 5. Kanseri tiplerinin dağılımı (n=9) .....	11
Şekil 6. İlaç toksitelerinin dağılımı (n=13) .....	12



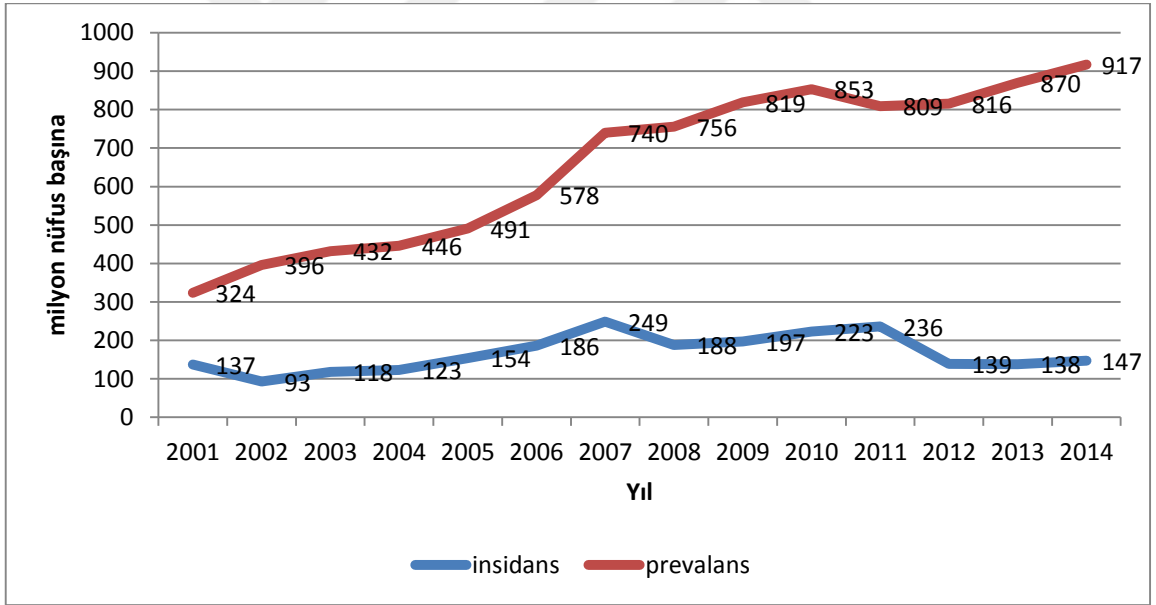
## KISALTMALAR

m-TOR inhibitörü	: Mammalian Target of Rapamycin
PSI	: Prolifiration signal inhibitors
CAN	: Kronik Allograft nefropati
CNI's	: Kalsinörin inhibitörü
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
RRT	: Renal replasman tedavisi



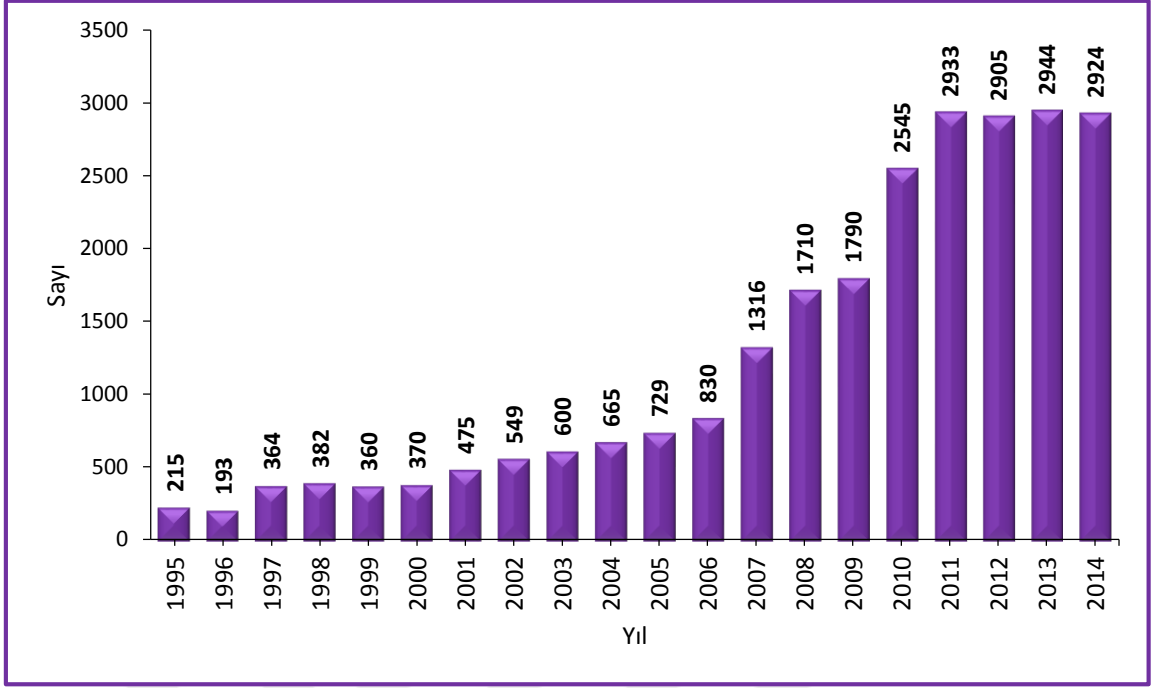
# 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek hastalığı üç aydan uzun süren böbrek hasarı bulgusunun varlığı ve / veya glomerül filtrasyon hızı (GFR) 60ml/dk/1.73m<sup>2</sup> nin altında olması şeklinde tanımlanır(1). GFR'nin sevisine göre kronik böbrek hastalığı 5 evreye ayrılabilir. Güncel sınıflamalara göre GFR'nin 15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altına inmesi evre 5 veya son dönem böbrek yetmezliği olarak adlandırılır (1) . Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulanması gereklidir. RRT hemodiyaliz, periton diyalizi ve renal transplantasyondur. Türk nefroloji derneğinin ulusal böbrek hastalıkları kayıt sistemine göre 2014 yılı sonu itibariyle, 71713 hasta RRT görmektedir (2). Türkiye'de kronik böbrek yetmezliğine bağlı RRT gören hastaların insidans ve prevalansı **Şekil 1**'de görülmektedir (2). Buna göre 2014 yılı sonu itibariyle insidans milyon nüfus başına 147, prevalans ise milyon nüfus başına 917 olarak hesaplanmıştır.



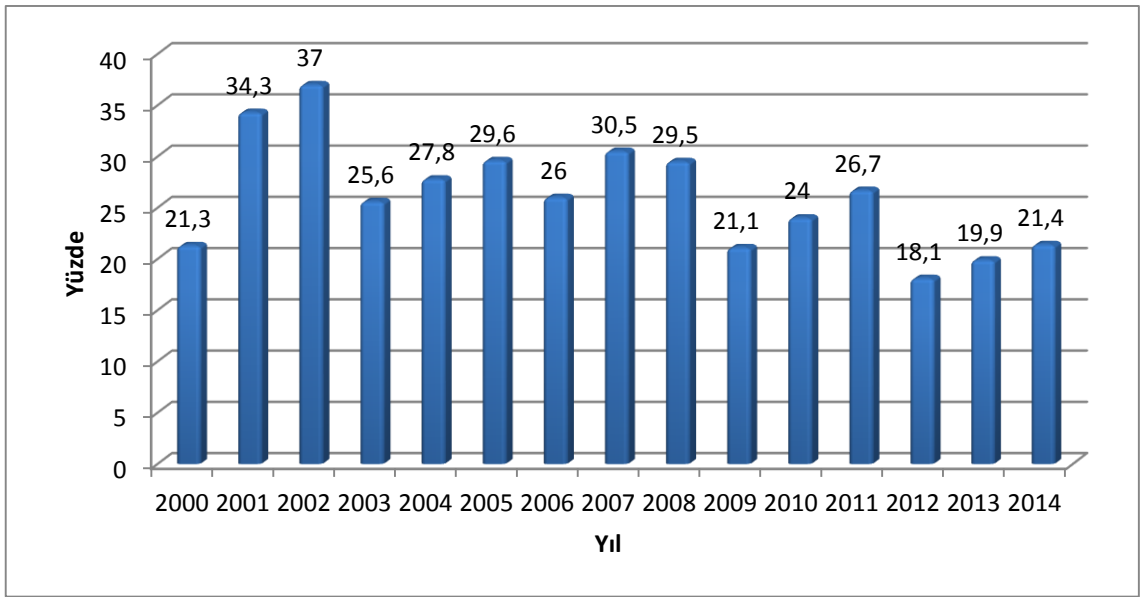
**Şekil 1. Türkiye’de RRT gören hastaların milyon nüfus başına olan insidans ve prevalansındaki değişim**

Ülkemizde en yaygın kullanılan RRT tipi hemodiyaliz (%78) olsa da en iyi hasta sürvisi ve yaşam kalitesinde artış transplantasyon tedavisiyle sağlanmaktadır (2). Ayrıca maliyet açısından bakıldığında, en ekonomik tedavi renal transplantasyondur (3). Türkiye’de 2003 yılında yılda 600 renal transplantasyon yapılmakta iken 2014 yılında yıllık nakil sayısı 2924 olmuştur (2). Transplantasyon aktivitesindeki yıllık değişim **Şekil 2**’de görülmektedir.



**Şekil 2. Türkiyede yıllar içinde yapılan renal tranplantasyon adeti**

Kadaverik vericiden yapılan nakillerin yaygınlaşması tercih istense de ülkemizde halen canlı vericilerden yapılan nakiller ön plandadır (2). Yıllar içindeki kadavra verici oranları *Şekil 3*'de görülmektedir. Ülkemizde canlı vericilerin temel verici kaynağını oluşturması nedeniyle greft sürvisinin mümkün olduğunca uzatılması daha da önem kazanmaktadır.



**Şekil 3. Böbrek nakillerinde yıllar içinde kadaverik nakil oranlarındaki değişim**

İmmünsüpresif ilaçlar geliştirilmeden önce başarılı böbrek nakli sadece tek yumurta ikizleri arasında yapılabilmekteydi. 1980'lere kadar renal transplantasyon, temel tedavi şekli olan diyalize sadece geçici bir süre ara vermeye yarayan bir modalite olarak görülüyordu ve bu yıllarda bir yıllık greft sürvisi %50-75 arasında değişmekteydi (4). Son on yıl içinde renal transplantasyon sonrası hasta ve greft sürvisinde belirgin iyileşmeler olmuştur. Bu iyileşmenin, immunsupressiflerin kombinasyonu ile oluşturulan, kişiselleştirilmiş anti-rejeksiyon tedavileri sayesinde olduğu düşünülmektedir (5).

Her ne kadar kalsinörin inhibitörleri (CNI'ler) böbrek naklinde akut rejeksiyon oranlarını büyük oranda düşürmüş olsa da, bunlarla ilişkilendirilen nefrotoksisite, kronik allograft disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (6). Ayrıca CNI'ler kardiyovasküler ölümler ve işlevsel greftle ölüme yönelik risk faktörlerini de güçlendirebilir (7). Buna ek olarak, bir yıllık mükemmel greft sağkalım süresine rağmen, uzun vadeli sonuçlarda son on yılda bir iyileşme gözlenmemiştir. Dolayısıyla, allograft işlevini korurken, bir yandan da böbrek naklinde mortalitenin yaygın sebepleri olan kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon ve malignitenin minimum düzeye indirilmesi ile uzun vadeli sonuçları iyileştirmeye yönelik bir gereksinim söz konusudur (8).

Proliferasyon sinyal inhibitörleri (PSI)/Mamalian target of Rapamycin (memeli Rapamisin hedefi –mTOR-) inhibitörleri immünsüpresif ve antiproliferatif etkileri nedeniyle son yıllarda kalp ve böbrek nakli hastalarında sıklıkla kullanılmaya başlamışlardır. Bu grupta iki ilaç mevcuttur: Sirolimus (Rapamune, Wyeth Pharmaceuticals, ABD –daha sonra Pfizer firmasına devredilmiştir) 2002 yılından itibaren ülkemizde ruhsatlıdır. Everolimus (Certican, Novartis Pharma AG, İsviçre) ise 2005 yılında ülkemizde ruhsat almıştır. Sirolimus streptomuces hygroscopicus tarafından üretilen güçlü immünsüpresif, antiproliferatif ve anti-migratuar özellikler gösteren makrolid bir antibiyotiktir (9). Sirolimus, sitozolik immunofilin FK-506 bağlayan proteine (FKBP-12) bağlanarak FRAP (rapamisin ilişkili protein – mTOR olarak da adlandırılır-) sinyal yolunu bloke eder. Bu sinyalin bloke olması hücre bölünmesi, T-hücre aktivasyonu, invazyon ve büyüme faktörü üretimi gibi fonksiyonların bloke olmasına neden olur. Ayrıca m-TOR sinyalinin bloke olması bir çok tümörde aktive olan fosfatidil-inozitol-3 Kinaz (PI3K) yolağını da inhibe eder (10.11)

Sirolimus ile Everolimus, aynı kimyasal yapıya sahip olmasına rağmen, farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri ve tolerabiliterinde önemli farklar mevcuttur. Everolimus, sirolimus ' e göre daha kısa bir yarı- ömüre sahiptir (everolimus için 28 saat, sirolimus için 62 saat)(12).

Bu ilaç grubunun bazı önemli yan etkileri de vardır:

1- Nefrotoksisite: m-TOR inhibitörü tek bir immunsupresif olarak verilmesiyle, kalsinörin inhibitörü ile kombine olarak verilmesi ile karşılaştırıldığında; GFR düşüşü daha az saptanmaktadır(13). Proteinüri, ve mevcut olan proteinüri'nin düzeyinde artış, anjiyoödem, m-TOR inhibitörleri'nin kullanımının önemli yan etkileridir.

2-Yara iyileşmesinde gecikme: m-TOR inhibitörleri hücre çoğalmasını bloke ettiği için yara iyileşmesinin gecikmesine ve fibrogenese sebep olabilir. Bu özellik ilaç salınlı koroner arter stentlerinde kullanarak restenosis hadisesini azaltmıştır. Lenfösel, özellikle m-TOR inhibitörleri erken posttransplantasyon döneminde verildiğinde ve obez hastalarda görülmektedir(13).

3- Hiperlipidemi ve Hiperglisemi: Hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi m-TOR inhibitörleri kullanan hastaların % 50 sinde saptanır. Hastaların çoğunda statin tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Hiperlipidemi olmasına rağmen m- TOR inhibitörü kullanan hastalarda koroner arter hastalığı riski azdır(13).

4- Pnömoni: Pnömosistis pnömonisi özellikle profilaksi (Bactrim) almayan hastalarda saptanmıştır. Nonenfeksiyöz intersitisyel pnömoni de görülebilir. Tedavi kesildikten 2-3 hafta sonra pnömoni tipik olarak iyileşir(13).

## 2. AMAÇ

Bu çalışmada, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi renal transplant ünitesinde takip edilen böbrek nakli alıcılarında, m-TOR inhibitörlerinin kullanım endikasyonlarının, greft sürvisine etkilerinin, yan etki profillerinin ve tedavi maliyetine etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.



### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

1998-2012 yıllar arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde böbrek nakli operasyonu yapılmış olan hastaların dosyaları Aralık 2014 - Mart 2015 tarihleri arasında tarandı.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Mart 2015 tarihi itibari ile 638 böbrek nakli operasyonu yapılmıştır.. Takip süresi boyunca m-TOR inhibitörü içeren immunsupresif kullanan hastalar çalışmaya alındı.

Nakil sonrası m-TOR inhibitörü grubu immunsupresif kullandığı tespit edilen hastalarının dosyalarından aşağıdaki bilgiler alındı: yaş, cinsiyet, son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisi, nakil öncesi renal replasman tipi, verici tipi, doku uyumu olmayan HLA dokusu (miss-match) sayısı, hepatit B ve C serolojisi, m-TOR inhibitörü başlama endikasyonu.

Nakil sonrası üç aydan daha uzun süre standart (m-TOR inhibitörü içermeyen) immunsupresif rejim kullanan hastalarda ilaç değişimi yapıp m-TOR inhibitörü tedavisine geçildikten sonraki tedavinin üçüncü ayındaki dozu kaydedildi. Bu hastalarda immunsüressif tedavi masrafındaki değişim, m-TOR inhibitörü başladıktan sonraki üçüncü ayda kullandığı immunosüpressif dozları dikkate alınarak hesaplandı. Hastalarda yeni bir immunsüpresife başladıktan sonra eğer m-TOR inhibitörleri gibi dar terapötik aralığı olan bir ilaç ise, sık aralıklarla ilaç kan düzeyi tayini yapılmakta ve hedef seviyeyi kararlı olarak sağlayan doz buna göre belirlenmektedir. Ayrıca hastalarda gelişebilecek klinik veya biyokimyasal bulgulara göre de ilaç dozunda değişim yapılması gerekebilmektedir. Hastaların ilaç değişiminden sonraki idame dozunun üç aylık bir dönemde belirlenmiş olacağı ön görülerek değişim sonrasındaki üçüncü aydaki dozlara göre hesaplama yapıldı. Aylık kullanım, kapsül veya tablet adeti olarak belirlendi ve Türk ilaç rehberinde belirtilen ([www.ilacrehberi.com](http://www.ilacrehberi.com)) 2015 yılındaki ortalama fiyat temel alınarak ilaç masrafındaki aylık değişim hesaplandı.

Hasta dosyalarından kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, Glukoz, Lökosit sayımı, Hemoglobin ve Trombosit sayımı ile ilgili veriler alındı. Glomerül filtrasyon hızı MDRD formülü kullanılarak hesaplandı. Tam idrar tahlilinde iki pozitif (++) protein tespit edilen veya 24 saatlik idrarda 800mg'ın üstünde protein olan hastalar proteinürik olarak kabul edildi ve buna göre proteinüri insidansı hesaplandı. Yukarıda belirtilen veriler nakilden bir ay sonra, m-TOR inhibitörü tedavisi

başlangıcında, m-TOR inhibitörü tedavi sonrası 1. ve 2. yılda ve son poliklinik kontrolünde olmak üzere toplam 5 kez kaydedildi. Ayrıca bu vizitlerdeki kan basıncı değerleri, antihipertansif, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanımı kaydedildi. Tüm poliklinik dosyasındaki klinik takip notları ayrıntılı olarak incelendi.

### **3.1. Kontrol grubunun oluşturulması**

Çalışmaya alınan her hasta için nakil olduğu tarih ile m-TOR inhibitörü kullanımına başladığı tarih arasındaki süre (standart tedavi ile takip edildikleri süre) ayrıca m-TOR inhibitörüne başlandığı kontroldeki kreatinin seviyesi kaydedildi. Bu kreatinin seviyesi temel alınarak MDRD formülü ile GFR değeri hesaplandı. Standart tedavi ile takip süresinin  $\pm 10$ 'u ve GFR değerinin  $\pm \%10$ 'u benzer takip süresi ve GFR değeri olarak kabul edildi. Böylece çalışma grubundaki her hasta için standart tedavi ile benzer takip süresi ve GFR değeri olan kontrol grubu hastaları diğer dosyalar taranarak tespit edildi. Belirlenen kriterlere uyan 18 hasta tespit edildi. Kontrol grubundaki hastalarının dosyalarından da çalışma grubuna benzer şekilde aşağıdaki veriler elde edildi: yaş, cinsiyet, son dönem böbrek yetmezliğinin etyolojisi, nakil öncesi renal replasman tipi, verici tipi doku uyumu olmayan HLA lokusu (miss-match) sayısı, hepatit B ve C serolojisi. Ayrıca kontrol grubundaki hastalar içinde çalışma grubu hastalarına benzer şekilde toplam 5 kontrol için (nakil sonrası 1. Ay, m-TOR inhibitörüne başlangıçla eş zamanlı vizit, 1. Yıl, 2. Yıl ve son poliklinik kontrolü) biyokimyasal veriler kaydedildi.

### **3.2. Standart immunosüpresif tedavi**

Nakil yapılan hastalara rutin olarak kalsinörin inhibitörü (tacrolimus veya siklosporin), mikofenolik asit türevi (mikofenolat sodyum veya mikofenolat mofetil) ve steroid içeren bir immunsüpresif protokolü uygulanmaktadır. Kadaverik nakillerde anti timositer globülin ile indüksiyon tedavisi yapılırken, canlı nakillerde bir haplotipten fazla uyum yok ise basiliximab ile indüksiyon uygulanmaktadır.

### **3.3. Tanımlamalar**

Glukoz için 100mg/dl üstü bozulmuş açlık glukozu sınırı olarak kabul edildi. 2013 yılında yayınlanan ACC/AHA rehberine göre hiç bir kardiyak risk faktörü olmayan erişkinlerde primer korumada statin tedavisinin LDL-kolesterol  $>190$  mg/dl olduğu zaman başlanması önerilmektedir. Ancak renal transplant hastaları için spesifik bir sınır

belirtilmemiştir (14). Biz çalışmamızda LDL-kolesterol için 130 mg/dl ve Trigliserid için 350 mg/dl'nin üstünü yüksek HDL-kolesterol için 50mg/dl'nin altını düşük olarak kabul ettik. Lökosit sayımında 4000/mm<sup>3</sup>'ün altı, hemogloblin için 11 g/dl'nin altı, trombosit sayımı için 150000/mm<sup>3</sup>'ün altı düşük değerler olarak kabul edildi.

### **3.4. İstatistiki Hesaplamalar**

Veriler aksine bir ifade yoksa ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. İstatistik hesaplamalarda SPSS 17.0 (SPSS inc.. ABD) programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırılmalarda non-parametrik veriler ki- kare testi ile karşılaştırıldı. Parametrik veriler için kontrol grubunun farklı takipleri karşılaştırılırken eşlenmiş örnekli t-testi kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında parametrik veriler bağımsız örnekli t-testi ile ordinal veriler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Birden çok grubu içeren karşılaştırmalarda parametrik veriler One-way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmamızda m-TOR inhibitörü kullanan 23 hasta ve 18 kontrol incelenmiştir. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

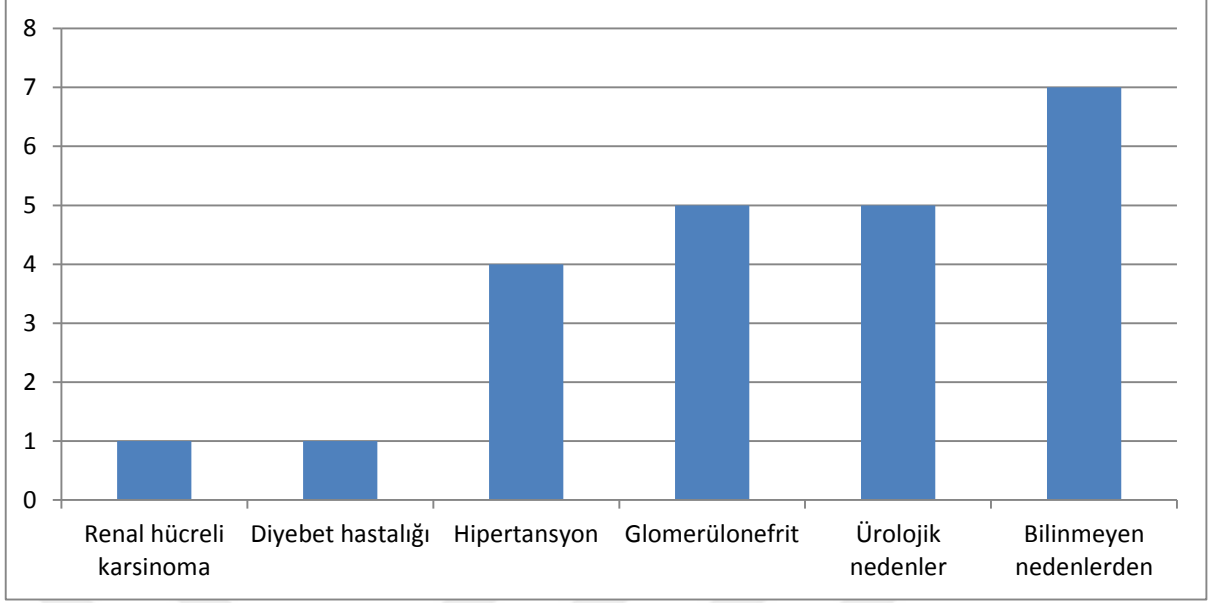
Hastaların genel olarak orta yaşlı ve erkek olduğu söylenebilir. Nakiller özellikle canlı vericilerden olup, bir haplotip veya daha fazla doku uyumu olan çiftler arasında nakil yapılmıştır.

Hastaların son dönem böbrek yetmezliğinin etiyolojik nedenleri **Şekil 4**'de görülmektedir.

**Tablo 1. Demografik ve klinik verileri**

Yaş(Yıl)	39.8± 10.5
Cinsiyet( Erkek/ Kadın)	17/6
Renal Replasman Tipi(Hemodiyaliz/SAPD)	21/2
HbsAg Pozitif(%)	0
Anti HCV Pozitif (%)	0
Vericinin tipi (Canlı/Kadavra)	20/ 3
Mismatch sayısı	2.4±0.7 (3 [ 1-3])*
İlk Nakil Tarihi	13.03.1997
Son Nakil Tarihi	01.04.2011
Nakil sonrası takip süresi	105.95±44.07
m-TOR başlangıç süresi	19.9±27.9(6 [1-111])*

\*Median ve aralık

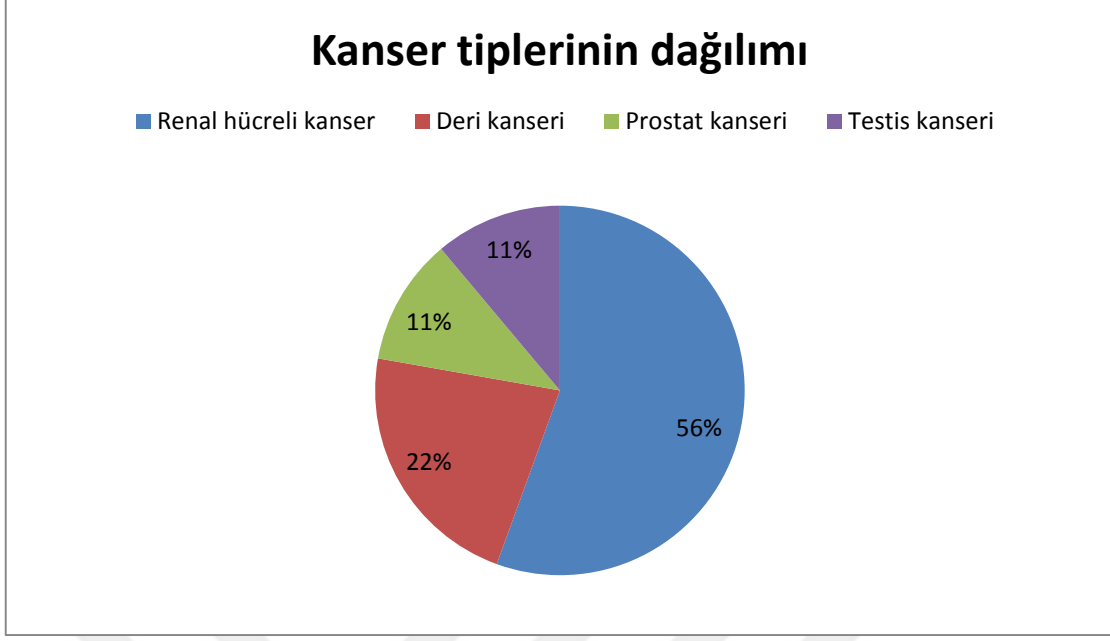


**Şekil 4. Son dönem böbrek yetmezliğinin etiyojisi**

#### **4.2. m-TOR inhibitörlerine başlama**

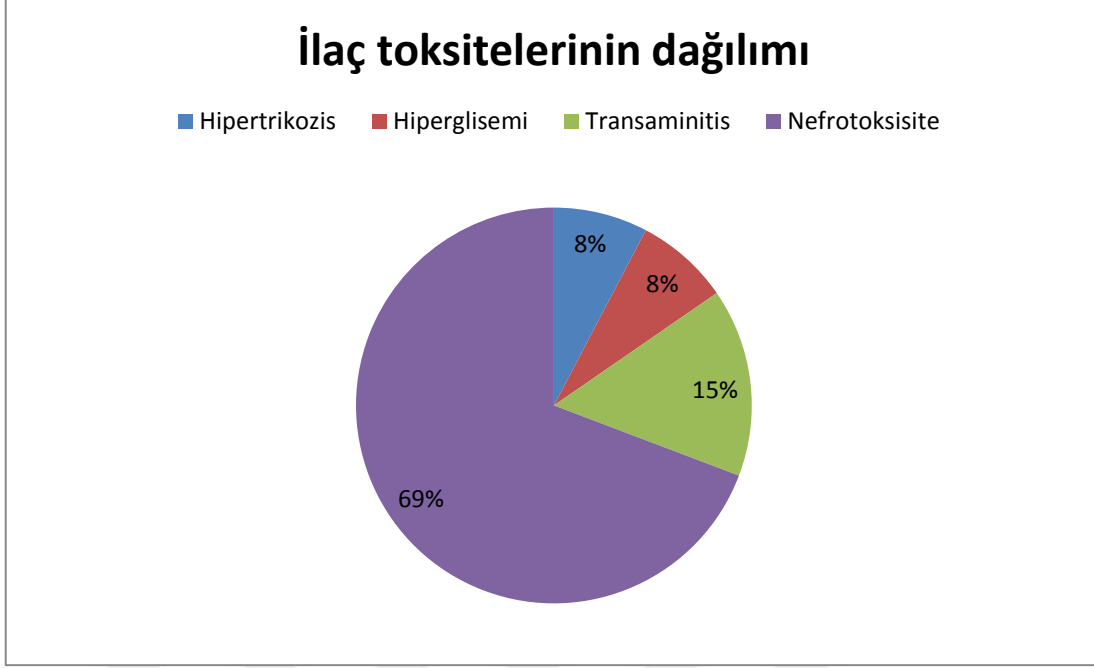
Sirolimus veya Everolimus tedavisi nakilden sonra ortalama  $20.0 \pm 27.9$  ayda (median 6 [1-111]) ve 22 hastada indikasyona bağlı olarak başlanmıştır. Bir hastada ise planlı olarak (doktor tercihi) m-TOR inhibitörleri başlanmıştır. On yedi hastada Tacrolimus'dan, dört hastada Siklosporin'den, iki hastada ise Azathiopirine'den m-TOR inhibitörleri'ne geçilmiştir. On beş (65.2%) hastada Everolimus tercih edilmiş iken 8 (%34.7) hastada Sirolimus kullanılmıştır. Tedavinin 3. ayında ilaç dozu everolimus için ( $2.66 \pm 0.46$ ) mg/gün. sirolimus için ( $1.87 \pm 0.35$ ) mg/ gün idi.

Başlama indikasyonlarını malignite veya ilaç toksitesi olmak üzere iki grup olarak incelemek mümkündür. m-TOR inhibitörü kullanan hastalardaki maligniteler **Şekil 5'**de görülmektedir. En sık renal hücreli karsinomu nedeniyle m-TOR inhibitörleri kullanıldığı görülmüştür. İki hastada kanser öyküsü transplant öncesi dönemde bilinmektedir. Yedi hastada post transplant dönemde kanser ortaya çıkmıştır. Hastalarda mutak onkolojik tedavi uygulanmış bunun yanı sıra m-TOR inhibitörü tedavisine geçilmiştir.



**Şekil 5. Kanser tiplerinin dağılımı (n=9)**

On üç hastada ise ilaç toksitesi nedeniyle m-TOR inhibitörleri'ne geçirilmiştir. İlaç toksitesi dağılımı *Şekil 6*'de görülmektedir. İlaç toksitesi bir hastada Azathiopirine'e bağlı karaciğer enzimleri yüksekliği şeklinde iken diğer hastalarda kalsinörün inhibitörüne bağlı olarak gelişmiştir. Kalsinörün inhibitörü nefrotoksitesisi nedeniyle dokuz hastada ilaç değişimi yapılmıştır, bunların yedisinde ilaç değişimi öncesi renal biyopsi yapılmıştır. Renal biyopside iki hastada non spesifik kronik allograft nefropati (CAN) bulguları, iki hastada hiyalin arteriyoskleroz, bir hastada fibrinoid nekroz ve trombüsler (mikroanjyopati), bir hastada akut tübüler hasar (tübüler vakualizasyon), bir hastada ise akut rejeksiyona eşlik eden akut tübüler hasar bulguları vardı.



Şekil 6. İlaç toksitelerinin dağılımı (n=13)

#### 4.3. m-TOR inhibitörü başlandıktan sonra immunosüpressif maliyetindeki değişim

Hastaların 12'sinde m-TOR inhibitörü nakilden sonra üç aydan daha uzun bir süre sonra başlanmıştır. Bu hastalarda m-TOR inhibitörüne geçildikten sonra kullandığı diğer immunosüpressiflerin dozlarında bir değişiklik yapılmamıştır. Ancak kesilen kalsinörin inhibitörünün yerine başlanan m-TOR inhibitörü tedavi maliyetinde  $811 \pm 507$  TL (median:654. Aralık [414-2115] artış olmasına neden olmuştur.

#### 4.4. m-TOR inhibitörü ile takip

Hastaların m-TOR inhibitörü başlandığındaki biyokimyasal verileri Tablo 2'de görülmektedir. Hastalar transplantasyon polikliniğinde median 96 [46-216] ay takip edilmiştir. Son poliklinik kontrolü sonrası hastaların akıbeti yatış dosyaları incelenerek öğrenilmiştir. Buna göre testis kanseri olan bir hastanın son poliklinik kontrolünden 4 ay sonra testis kanserinin ilerlemesi ve sepsis'e bağlı öldüğü, bir hastanın ise son poliklinik kontrolünden 2 ay sonra diyalize başladığı öğrenilmiştir. Kontrol grubundan ise bir hasta son poliklinik kontrolünden 4 ay sonra diyaliz tedavisine başlamıştır.

Hastaların biyokimyasal takipleri ve başlangıç parametreleri ile karşılaştırılması birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol olmak üzere sırası ile **Tablo 3. 4** ve **5**'de gösterilmiştir

**Tablo 2. Hastaların nakil sonrası birinci ay ile m-TOR inhibitörü başlandığı tarihteki laboratuvar incelemeleri**

	1.Ay	Başlangıç	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.52 ± 0.6	1.49 ± 0.7	0.82
MDRD( ml/dk)	57.73 ± 17	61.03 ± 22.5	0.31
Proteinüri %	0	8.6	0.48
T.Kolesterol ( mg/dl)	217.43 ± 24.0	208.6 ± 45.6	0.31
HDL ( mg/dl)	54.73 ± 18.5	58.34 ± 18.1	0.26
LDL ( mg/dl)	122.86 ± 36.7	118.34 ± 34.8	0.43
Trigliserid ( mg/dl)	183.17 ± 82.6	144.6 ± 64.6	0.063
Glukoz ( mg/dl)	93.65 ± 33.6	92.43 ± 17.0	0.84
Lökosit (1000/ mm3)	9291.3 ± 3899.0	7420.8 ± 2538.7	0.04
Hemoglobin ( mg/dl)	11.67 ± 1.8	12.98 ± 1.95	0.01
Trombosit(1000/mm3)	233260.8 ± 68484.3	229782.6 ± 65804	0.76

**Tablo 3. Hastaların m-TOR inhibitörü başlangıcı ile birinci yıl sonundaki laboratuvar incelemeleri**

	Başlangıç	1. Yıl	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.50±0.7	1.47±0.5	0.72
MDRD( ml/dk)	61.03±22.5	60.08±21.63	0.78
Proteinüri %	8.6	8.6	1
T.Kolesterol ( mg/dl)	208±45.6	221±54.8	0.15
HDL ( mg/dl)	54.7±18.55	51.3±19.12	0.20
LDL ( mg/dl)	118.34±34.86	129.26±42.64	0.12
Trigliserid ( mg/dl)	144.60±64.69	197.60±121.11	0.04
Glukoz ( mg/dl)	92.43±17.09	98.47±28.57	0.13
Lökosit (1000/ mm3)	7420.86±2538.75	7541.36±1590.67	0.83
Hemoglobin ( mg/dl)	12.98±1.95	12.72±1.75	0.42
Trombosit (1000/ mm3)	229782.60±65804	235347.82±61397	0.63

**Tablo 4. Hastaların m-TOR inhibitörü başlangıcı ile ikinci yıl sonundaki laboratuvar incelemeleri**

	Başlangıç	2.Yıl	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.49±0.7	1.48±0.5	0.93
MDRD( ml/dk)	61.03±22.5	61.05±24.17	0.99
Proteinüri %	8.6	13.04	1
T.Kolesterol ( mg/dl)	208.60±45.6	226.43±50.5	0.07
HDL ( mg/dl)	54.73±18.5	54.30±23.5	0.92
LDL ( mg/dl)	118.34±34.8	142.08±45.7	0.008
Trigliserid ( mg/dl)	144.60±64.6	205.82±131.7	0.051
Glukoz ( mg/dl)	92.43±17.0	94.17±29.5	0.70
Lökosit (1000/ mm3)	7420.86±2538.7	7193.47±1788.1	0.73
Hemoglobin ( mg/dl)	12.98±1.9	12.89±1.8	0.81
Trombosit (1000/ mm3)	229782.60±65804.0	241086.95±63528.7	0.34

**Tablo 5. Hastaların m-TOR inhibitörü başlangıcı ile son poliklinik kontrolündeki laboratuvar incelemeleri**

	Başlangıç	Son Kontrol	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.49±0.7	1.75±0.9	0.18
MDRD( ml/dk)	61.03±22.5	55.42	0.23
Proteinüri %	8.6	26.08	0.59
T.Kolesterol ( mg/dl)	208.60±45.6	225.73±44.4	0.16
HDL ( mg/dl)	54.73±18.5	61.86±22.0	0.059
LDL ( mg/dl)	118.34±34.8	140.17±39.2	0.061
Trigliserid ( mg/dl)	144.60±64.6	194.13±107.3	0.020
Glukoz ( mg/dl)	92.43±17.0	95.75±29.8	0.443
Lökosit (1000/ mm3)	7420.86±2538.7	7982.60±1815.2	0.368
Hemoglobin ( mg/dl)	12.98±2.0	12.70±2.4	0.545
Trombosit (1000/ mm3)	229782.60±65804.0	248434.78±78329.0	0.244

Hastaların tedavi başlangıcındaki ve nakil sonrası 1.aydaki kreatinin değerlerinin benzer olduğu saptandı. Diğer biyokimyasal incelemelerinde trigliserid değerinin,1. ay değerine göre daha düşük olduğu görülmüştür. Lökosit sayısı m-TOR inhibitörü başlangıcında 1. ay değerine göre daha düşük ancak hemogloblin değerleri daha yüksekti. Bu durum nakilden sonra 1. ayda nisbeten daha yüksek dozda kortikosteroid'e bağlı lökositoz olması ile açıklanabileceği düşünüldü. Hemogloblin değerlerindeki değişim de renal fonksiyonun düzelmesi ile açıklanabileceği düşünüldü.

Hastaların kreatinin takiplerinde 2 yıl boyunca stabil olarak seyretmiştir. Proteinüri sıklığında anlamlı bir artış olmadığını görülmüştür. Son kontrol parametrelerinin incelemelerinde kreatinin değerinde bir miktar artış gözükse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ek bir analiz olarak kalsinörin inhibitörü toksisitesi düşünülerek ilaç değişimi yapılan ve greft biyopsisi olan yedi hastanın tedavi başlangıcı ve 2. yıl kontrolündeki kreatinin değerleri karşılaştırıldı, kreatinin değerlerinde bir miktar gerileme olsa da istatistiki olarak anlamlı seviyede değildi ( $2.16 \pm 0.93 \text{mg/dl}$ ,  $1.86 \pm 0.68 \text{mg/dl}$ ,  $p=0.1$ ).

m-TOR inhibitörü ile yapılan takipler boyunca 1. yılda trigliserid değerlerindeki yükselme, 2.yıl kontrolünde ise trigliserid yanısıra LDL ve T. KOL değerlerinde anlamlı olarak yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Son poliklinik kontrolünde ise trigliserid seviyesi yüksek olduğu görülmektedir, buna karşın son kontrolde kolesterol yüksekliğinin istatistik olarak anlamlı olmadığını görülmüştür. Ancak hastaların son kontrolündeki incelemelerinin homojen olmadığı unutulmamalıdır.

Ayrıca, hastalar takip boyunca gluko, lipid ve hemogram parametrelerinin belirtilen sınırların üstüne çıkmasına göre değerlendirildi. Takipler boyunca bu parametrelerin değişimi **Tablo 6**'da özetlenmiştir.

En dikkat çekici bulgu hastaların büyük kısmında hiperkolesterolemi olmasıydı.

**Tablo 6. Hastalar takip boyunca glukoz, lipid ve hemogram parametrelerinin belirtilen sınırların üstüne çıkmasına göre değerlendirilmesi**

	Glukoz (>100mg/dl) n (%)	LDL-Kolesterol (>130 mg/dl) n (%)	HDL-Kolesterol (<50 mg/dl) n (%)	Trigliserid (>350mg/dl) n (%)	Hgb (<11g/dl) n (%)	Lökosit (<4000/mm <sup>3</sup> ) n (%)	Trombosit (<150000mm <sup>3</sup> ) n (%)
1. ay	4 (17.4)	0 (0)	8 (34.7)	1 (4.3)	8 (34.7)	4 (17.4)	3 (13.04)
Başlangıç	6 (26.08)	6 (26.08)	10 (43.4)	0 (0)	5 (21.7)	1 (4.3)	0 (0)
1. yıl	5 (21.7)	11 (47.8)	14 (60.6)	2 (8.6)	4 (17.4)	0 (0)	0 (0)
2. yıl	4 (17.4)	13 (56.2)	13 (56.2)	2 (8.6)	3 (13)	1 (4.3)	0 (0)
Son kontrol	5 (21.7)	12 (52.1)	9 (39.1)	2 (8.6)	5 (21.7)	0 (0)	1 (4.3)

Hastaların m-TOR inhibitörü ile tedavi başlangıcındaki kan basıncı değerleri ile antihipertansif, antilipidemik ve antidiyabetik ilaç kullanımını gibi klinik verileri **Tablo 7**'de özetlenmiştir. m-TOR tedavisi başlangıcında nakil sonrası 1. ay'daki değerlere göre istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Hastaların bu klinik parametreler yönünden takipleri ise **Tablo 8**'de görülmektedir.

**Tablo 7. Hastaların nakil sonrası 1. ay ve m-TOR tedavisi başlangıcındaki kan basıncı ve immunsupressif dışındaki ilaç kullanımı**

	1. ay	Başlangıç	P
Sistolik KB (mmHg)	127.11±11.49	125.86 ± 16.07	0.63
Diyastolik KB (mmHg)	77.82 ± 8.3	76.08 ± 7.9	0.32
Antihipertansif kullanımı (%)	82.6	86.9	1
Antihipertansif sayısı	1.3	1.3	
Antilipemik kullanımı (%)	4.3	21.73	0.18
Antilipemik sayısı	1	1	
Antidiyabetik kullanımı (%)	8.69	8.69	
Antidiyabetik sayısı	1	1	1

**Tablo 8. Hastaların m-TOR tedavisi başlangıcındaki ve takipleri boyunca kan basıncı ve immunsupresif dışındaki ilaç kullanımı**

	Başlangıç	1. yıl	2. yıl	Son Kontrol	P
Sistolik KB (mmHg)	125.86 ± 16.07	127.82 ± 14.36	125.86 ± 14.19	127.82± 16.26	0.931
Diastolik KB (mmHg)	76.08 ± 7.9	81.95 ± 7.3	79.13±8.4	80.21 ± 7.3	0.082
Antihipertansif kullanımı (%)	86.9	100	100	100	0.026*
Antihipertansif sayısı	1.3	1.4	1.4	1.5	
Antilipemik kullanımı (%)	21.7	39.1	43.5	65.2	0.029**
Antilipemik sayısı	5	9	10	15	
Antidiyabetik kullanımı (%)	8.7	4.3	8.7	13.0	0.77
Antidiyabetik sayısı	2	2	1	1.6	

\*Başlangıç tedavisi ve diğer takipler arasında

\*\*Başlangıç ve 1. yıl ile son kontrol arasında

#### 4.5. Kontrol grubu ile karşılaştırılması

Kontrol grubu olarak seçilen 18 hastanın nakil sırasındaki demografik, klinik ve laboratuvar verileri ile çalışma grubunun verileri **Tablo 9**'de karşılaştırılmıştır. Buna göre her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı, verici tipi, mismatch sayısının benzer olduğu görülmektedir. Ayrıca son poliklinik kontrolü dikkate alınarak hesaplanan takip süresinin birbirine benzer olduğu görülmektedir.

**Tablo 9. Çalışma ve kontrol gruplarının nakil sırasındaki demografik klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması**

	Çalışma grubu (n=23)	Kontrol grubu (n=18)	P
Yaş(Yıl)	39.78± 10.5	36.16 ± 10.46	0.27
Cinsiyet( Erkek/ Kadın)	17/6	14/5	0.42
Renal Replasman Tipi(Hemodiyaliz/SAPD)	21/2	18/0	0.49
HbsAg Pozitif(%)	0	0	1
Anti HCV Pozitif (%)	0	5.5	0.43
Vericinin tipi (Canlı. %)	86.9	83.3	0.47
Mismatch sayısı	2.4±0.7 (3 [ 1-3])*	3±1.1(3[2-6])	0.15**
Nakil sonrası takip Süresi	105.95±44.07	112.61±47.1	0.64

\* *Median ve aralık*

\*\* *p değeri Mann- Witney U testi ile hesaplandı.*

Çalışma ve kontrol gruplarının m-TOR tedavisi başlangıcındaki biyokimyasal verileri **Tablo 10**'da takipleri ile ilgili veriler ise birinci yıl, ikinci yıl ve son kontrol için sırası ile **Tablo 11, 12 ve 13**'de özetlenmiştir.

Kreatinin seviyelerinin ve hesaplanan GFR değerinin her iki grup arasında benzer seyrettiği tespit edilmiştir. Total ve LDL kolesterol seviyesinin m-TOR kullanan hastalara göre kontrol grubunda tüm takip boyunca daha yüksek seyrettiği dikkat çekmiştir. Lökosit sayısı çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ayrıca son kontrol vizitinde de tedrici olarak artış gösteren proteinüri insidansının istatistiki olarak anlamlı hale geldiği görülmektedir.

**Tablo 10. Çalışma ve kontrol grubu arasında m-TOR tedavisi başlangıcındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması**

Başlangıç	Çalışma Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=18)	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.49±0.70	1.51±0.62	0.93
MDRD( ml/dk)	61.03±22.59	62.17±27.33	0.88
Proteinüri %	8.6	0	0.49
T.Kolesterol ( mg/dl)	208.60±45.63	176.27±42.72	0.026
HDL ( mg/dl)	54.73±18.5	45.55±13.4	0.08
LDL ( mg/dl)	118.34±34.8	99.77±31.96	0.08
Trigliserid ( mg/dl)	144.60±64.6	168.16±80.3	0.30
Glukoz ( mg/dl)	92.43±17.09	92.27±16.72	0.97
Lökosit (1000/ mm3)	7420.86±2538.75	8994.44±3198.06	0.08
Hemoglobin ( mg/dl)	12.98±1.95	12.43±2.1	0.39
Trombosit (1000/ mm3)	229782±65804.08	228888.8±55354.3	0.96

**Tablo 11. Çalışma ve kontrol grubu arasında m-TOR tedavisinin 1. yılındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması**

1.Yıl	Çalışma Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=18)	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.46±0.55	1.47±0.72	0.99
MDRD( ml/dk)	60.08 ± 21.63	62.04 ± 17.86	0.75
Proteinüri %	8.6	0	0.49
T.Kolesterol ( mg/dl)	221.65 ±54.88	180.55±38.46	0.01
HDL ( mg/dl)	51.39 ±19.1	43.61±11.34	0.13
LDL ( mg/dl)	129.26±42.64	106.55±29.61	0.06
Trigliserid ( mg/dl)	197.60±121.11	176.33±121.29	0.58
Glukoz ( mg/dl)	98.47±28.57	91.33±18.29	0.36
Lökosit (1000/ mm3)	7541.73±1590.67	9716.66±3240.23	0.015
Hemoglobin ( mg/dl)	12.72±1.75	13.35±1.87	0.27
Trombosit (1000/ mm3)	235347.82±61397.07	226333.33±49822.03	0.61

**Tablo 12. Çalışma ve kontrol grubu arasında m-TOR tedavisinin 2. yılındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması**

2.Yıl	Çalışma Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=18)	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.48±0.58	1.30±0.59	0.32
MDRD( ml/dk)	61.05 ± 24.17	70.21 ±23.44	0.23
Proteinüri %	13.04	0	0.08
T.Kolesterol ( mg/dl)	226.43±50.51	182.72±31.93	0.003
HDL ( mg/dl)	54.30±23.53	45.05±8.74	0.093
LDL ( mg/dl)	142.08±45.71	99.50±28.96	0.001
Trigliserid ( mg/dl)	205.82±131.74	163.05±95.65	0.25
Glukoz ( mg/dl)	94.17±29.55	95.94±21.23	0.83
Lökosit (1000/ mm3)	7193.47±1788.11	9294.44±2263.90	0.002
Hemoglobin ( mg/dl)	12.89±1.84	13.54±1.33	0.21
Trombosit (1000/ mm3)	241086.95±63528.74	232166.66±48418.82	0.62

**Tablo 13. Çalışma ve kontrol grubu arasında son poliklinik kontrolü sırasındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması**

Son Kontrol	Çalışma Grubu (n=23)	Kontrol Grubu (n=18)	P
Kreatinin ( mg/dl)	1.75 ± 0.90	1.59 ± 0.66	0.52
MDRD( ml/dk)	55.42 ± 27.69	57.74 ± 20.34	0.76
Proteinüri %	26.08	0	0.02
T.Kolesterol ( mg/dl)	225.73 ± 44.40	179.72 ± 33.87	0.001
HDL ( mg/dl)	61.86 ± 22.06	51.50 ± 15.37	0.09
LDL ( mg/dl)	140.17 ± 39.20	105.88 ± 26.73	0.002
Trigliserid ( mg/dl)	194.13 ± 107.30	173.38 ± 126.16	0.57
Glukoz ( mg/dl)	95.78 ± 29.83	95.83 ± 27.82	0.99
Lökosit (1000/ mm3)	7982.60 ± 1815.25	9805.55 ± 2588.99	0.012
Hemoglobin ( mg/dl)	12.72 ± 2.44	12.45 ± 2.01	0.70
Trombosit (1000/ mm3)	248434.78±78329.04	238666.66±42194.22	0.63

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 23 hastanın m-TOR inhibitörü kullandığını tespit ettik. Çalışma grubumuzdaki hastalar genelde orta yaşlı ve genç, canlı vericiden nakil yapılmış erkek hastalardan oluşuyordu. Çalışma grubunun genel demografik verileri Türkiye’de yapılan böbrek naklilerinin profili ile uyumlu görülmektedir. Türk nefroloji derneğinin ulusal kayıt sistemi (2) verilerine göre 2014 yılı içinde yapılan nakiller en sık 20-44 yaş aralığında. %63’ü erkek ve %79’u canlı vericilerden yapılmıştır (2). Ünitimizde daha önce yapılan bir sürvi çalışmasında da ünitimizde 1990-2010 yılları arasında nakil yapılmış olan 427 hasta incelenmiş olup, ortalama hasta yaşı  $32.3 \pm 10$ . % 64’ü erkek ve %82.6’sı canlı vericilerden yapılmıştı. Buna göre çalışma hastalarımızın genel hasta grubumuzla uyumlu olduğu söylenilebilir.

Ünitimizde m-TOR temelli immunosupresyona, primer tedaviden ziyade belli endikasyonlara bağlı ilaç değişimi yapılarak başlanmıştır. İlaç değiştirme endikasyonlarını malignite oluşumu ve ilaç toksisitesi olarak iki gruba ayırmak mümkündür. Genel popülasyona kıyasla renal transplant alıcılarında genel olarak malignite riski 3-5 kat artmıştır (15,16). Bu hastalarda en sık görülen kanser tipleri melanom dışı cilt kanseri, post-transplant lenfoproliferatif hastalık ve böbrek kanseri olarak sıralamak mümkündür (17). Bizim çalışmamızda da m-TOR inhibitörü tedavisine başlama endikasyonu oluşturan maligniteler arasında renal hücreli kanser ve cilt kanseri en sık nedenler olarak tespit edilmişti. Ayrıca literatürde renal transplant hastalarında kolon, akciğer ve mesane gibi bazı solid organ tümörlerinin de sıklığının arttığı bildirilmiştir (17). Renal transplant hastalarında yapılan klinik çalışmalara göre m-TOR inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda CNI kullanan hastalara göre malignite sıklığının azaldığı gösterilmiştir (18,19,20). Bu etki hem m-TOR inhibitörlerinin direk anti-onjenik etkilerine hem de CNI eliminasyonu veya doz azaltımına bağlı olabilir (20-22). Bu bulgulara göre m-TOR inhibitörlerinin malignite öyküsü olan hastalarda naklin erken döneminde veya primer tedavi olarak kullanılması önerilmiştir (23). Nakil sonrası dönemde malignite gelişen hastalarda ise CNI dozunun azaltılması veya kesilmesi ve m-TOR inhibitörü başlanarak mikofenolik asit veya azatiopurin dozunun azaltılması genel yaklaşım olarak önerilmektedir (20-22). Mutad malignitelerin yanı sıra Kaposi sarkomunda da özellikle m-TOR inhibitörlerinin yararlı olduğu gösterilmiştir

(24-26). Çalışmamızda malignite nedeniyle m-TOR inhibitörü tedavisi alan hastalardan testis kanseri olan bir hasta dışında diğer hastalarda nüks tespit edilmemiştir.

Diğer m-TOR inhibitörü başlama endikasyonumuz ilaç toksitesi özellikle de CNI bağlı gelişen nefrotoksisite idi. CNI bağlı gelişen nefrotoksisite graft kaybının önde gelen nedenlerinden olan kronik allograft nefropatisinin (CAN) önemli bir nedenidir (27-30).

CAN olan hastalar, histopatolojik incelemede intertisyel fibrozis ve tubuler atrofi ile tespit edilir. İlerleyici hastalık sonuçta graft kaybına yol açar (31). CAN oluşumu ile ilgili faktörler; akut rejeksiyon epizotları, CNI nefrotoksitesi, humoral rejeksiyon, yaşlı donör, kötü graft fonksiyonu gibi donör ile ilgili veya ko-morbiditelerin bulunması gibi alıcı ile ilgili non-immunolojik faktörler sayılabilir (29, 32, 33). CAN klinikte GFR'de azalma olması ve proteinüri ile tespit edilebilir (34, 35). CAN olan hastalarda erken dönemde m-TOR inhibitörü ile tedaviye geçilerek CNI kesilmesinin özellikle böbrek biyopsisinde CNI toksitesi bulguları olan hastalarda yararlı olabileceği öne sürülmüştür (36). Ancak bizim hastalarımızda biyopsisi olan ve ilaç toksitesi nedeniyle m-TOR inhibitöründe geçilen hastalarda yaptığımız analizde kreatininde istatistiki olarak anlamlı bir gerileme tespit edemedik, bu alt analizde hasta sayısının az olması tip 2 hataya neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda basit bir yöntemle analiz yapmış olsak da ilaç değişimi sonrası immünsüpressiflere bağlı tedavi maliyetinde artış olduğunu ortaya koyduk. Renal transplantasyon, RRT içerisinde maliyet ciddi maliyet avantajı olması nedeniyle de öne çıkmaktadır. Bu konuda ülkemizde yapılmış bir araştırmaya göre 2004 yılı itibari ile hemodiyaliz ve periton diyalizinin yıllık maliyeti sırası ile 22759 ve 22350 \$ iken transplantasyon hastalarında naklin ikinci yılından itibaren 10028 \$ olarak bulunmuştur (3). Transplantasyon hastalarında maliyetin önemli bir kısmı immünsüpressif ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Literatürde son yıllarda bu konuda yapılmış kompleks matematiksel modeller kullanılarak araştırmalar yapılmıştır. Jürgensen'in Almanya'da yaptığı etkinlik maliyet çalışmasında erken dönemde sirolimusa geçiş standart takrolimus temelli immünsüpresyona benzer bulunmuştur (37). İngiltere ve Galler'de yapılan bir diğer çalışmada takrolimus sirolimus'a göre daha etkin bulunmuş ancak maliyet-etkinlik açısından fark saptanmamıştır (38). Bu çalışmaların sonuçlarının ülkemizdeki hastalarda da geçerli olacağını düşünmek farklı ilaç fiyatları ve geri ödeme şartları dikkate alınır

gerçekçi olmaz. İlaç değişmi sonrası artan antilipemik ihtiyacını dikkate almamış olsak dahi, öncü verilerimiz m-TOR inhibitörüne geçişin ciddi maliyet artışına neden olduğunu göstermektedir. Bu konuda kapsamlı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyörüz.

Çalışmamızda takip boyunca hasta grubunda kreatinin seviyeleri genel olarak stabil seyretti ayrıca kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit etmedik, ancak özellikle son kontrolde proteinüri insidansı m-TOR kullanan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksekti. Proteinüri oluşması m-TOR inhibitörleri ile ilişkili bir etki olarak kabul edilebilir. En dikkat çeken bulgulardan biri de lipid parametrelerindeki değişimdi. Çalışma hastalarımızda hem LDL-kolesterol hem de trigliserid değerlerinde takip boyunca anlamlı artış olmuş hem de antilipemik kullanım oranı artmıştır. Kontrol grubu ile olan karşılaştırmada da LDL-kolesterol düzeylerindeki artış dikkat çekiciydi. Sirolimus doza bağlı hiperlipidemiye yol açar (hipertrigliseridemi, LDL-kolesterol ve apolipoprotein B-100 ile apoC-III düzeylerinde artışa yol açar). Bu etki geriye dönüşlüdür ve statin tedavisi ile engellenebilir (39-41). Everolimus kullanan hastalarda da benzer bir etki gösterilmiştir (42). Hangi mekanizmalar ile hiperlipideminin oluştuğu kesin değildir ancak, yağ dokusundaki lipaz aktivitesinin artışı ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir (43,44). Lipid parametrelerindeki değişim m-TOR inhibitörü tedavisinin ateroskleroza artırabileceğini düşündürse de bu ilaçların kullanımının aterom plaklarında regresyona neden olduğu gösterilmiştir (45). Hem kolesterol homeostazı, hem de inflamatuvar yanıtla ilgili bir çok mekanizma ateroproteksiyonda rol oynayabileceği öne sürölmüştür. Öncelikle kolesterolün azalmış lipoprotein reseptörü ekspresyonuna ve kolesterolün hücrelerden dışa atılımını artıran mekanizmalar ile ilişkili genlerin ekspresyonundaki artışa bağlı olarak arter duvarı içindeki birikimi azalmış olabilir (46). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda m-TOR inhibitörlerinin ateroskleroza geriletme dışında kardiyovasküler sistem üzerinde sol ventrikül hipertrofinin gerilemesi gibi başka olumlu etkileri olduğu da düşünülmektedir (47). Ancak çalışmamızda kardiyovasküler yönden rutin poliklinik kontrolleri dışında veri toplayamadık bu nedenle bu konuda ayrıntılı verimiz yoktur.

m-TOR inhibitörlerinin anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre ortalama lökosit

sayımı daha düşük olsa da, lökosit sayımı  $4000/\text{mm}^3$ 'ün altında bir hasta vardı. Ayrıca hastaların takipleri boyunca lökosit değerlerinde düşme görülmedi. m-TOR inhibitörü kullanımı ile anemi ve trombositopeni arasında da ilişki bulamadık.

Çalışmamızın bazı zayıf noktaları vardır. Öncelikle retrospektif bir çalışma olduğu için çalışmada inceleyebildiğimiz parametreler hastaların tıbbi kayıtlarındaki veriler ile sınırlıdır. Tıbbi kayıtların tam tutulmamış olması veya bazı kozmetik yan etkilerin gibi tıbbi açıdan daha az önemli olduğu düşünülebilecek yan etkiler hasta dosyalarına yazılmamış olabilir ve bu nedenle böyle yan etkileri tespit etmemiş olabiliriz. Ayrıca benzer kimyasal yapıda olsa da, özellikle farmakokinetik açıdan belirgin farkları olan sirolimus ve everolimus'u tek bir ilaç grubu olarak incelememiz çalışmamızın bir diğer zayıflığı olarak kabul edilebilir. m-TOR inhibitörü kullanan toplam hasta sayısının fazla olmaması nedeniyle; istatistiki incelemelerde tip 2 hataya düşmemek için böyle bir yaklaşım sergilememize sebebiyet verdi. Buna rağmen bazı alt grup analizlerinde hasta sayısının düşük olması sağlıklı istatistiki analiz yapmamızı engellemiştir. Son olarak çalışmayı poliklinik kayıtlarını temel alarak yürüttük, bu nedenle bazı hastalarda gözden kaçan ve ilaç ile ilişkili yan etkilerin tespit edilebileceği hospitalizasyon dönemleri olabilir.

Böbrek nakli sonrası takip ettiğimiz hastalarda m-TOR inhibitörü kullanımının genel olarak iyi tolere edildiğini ve hastaların m-TOR tedavisi sonrası böbrek fonksiyonlarının seyrinin m-TOR başlanmayan hastalara göre benzer olduğunu tespit ettik. Antilipemik ihtiyacını artıran hiperlipideminin bu ilaç grubunun önemli bir yan etkisi olduğu teyit ettik. Göz önüne alınması gereken önemli bir nokta m-TOR inhibitörü sonrası artan tedavi masrafıdır. Bu konuda ülkemiz şartlarında yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Halen standart tedaviye göre uzun dönem hasta ve graft sürvisinde belirgin üstünlüğü teyit edilmemiş bu ilaç grubunun maliyet analizinin de dikkate alınarak, günümüzde rutin uygulamadan ziyade belirli endikasyonlar dahilinde kullanımının daha uygun olacağını düşünüyoruz.

## 6. ÖZET

**Amaç:** Nispeten yeni immunosupresifler sayılan Sirolimus ve Everolimus m-TOR inhibitörleri olarak adlandırılırlar. Bu çalışmada. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi renal transplant ünitesinde takip edilen böbrek nakli alıcılarında. m-TOR inhibitörlerinin kullanım endikasyonlarının, graft sürvisine etkilerinin, yan etki profillerinin ve tedavi maliyetine etkilerinin ortaya konulması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde Mart 2015 tarihi itibari ile 638 böbrek nakli operasyonu yapılmıştır. Ayrıca 213 hasta dış merkezde böbrek nakli yapılmış olup ünitemizde takip dosyası mevcuttu. Böylece toplam 851 dosya incelenmiştir. Takip süresi boyunca m-TOR inhibitörü içeren immunosupresif kullanan 23 hasta çalışmaya alındı. Çalışma ile ilgili klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Çalışma grubundaki her hasta için standart tedavi ile benzer takip süresi ve GFR değeri olan kontrol grubu hastaları diğer dosyalar taranarak tespit edildi. Belirlenen kriterlere uyan 18 hasta bulundu ve çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundaki hastalarının dosyalarından da çalışma grubuna benzer şekilde aşağıdaki veriler elde edildi.

**Bulgular:** m-TOR tedavisi başlanan 23 hastanın (ortalama yaş  $39.8 \pm 10.5$ , 17 erkek/6 kadın) 9'unda malignite, 13'ünde ilaç toksitesi nedeniyle m-TOR tedavisi başlanmıştır, bir hastada ise hekim kararı ile m-TOR tedavisine geçilmiştir. İlaç değişimi sonrası tedavi masrafında  $811 \pm 507$  TL artış olduğu tespit edilmiştir. Hastalar ortalama  $106.0 \pm 44.1$  ay takip edilmiştir. Takipler boyunca kreatinin değerlerinde anlamlı değişim olmamıştır, kontrol grubu ile de benzer seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Ancak proteinüri kontrol grubuna göre son kontrolde daha yüksek bulunmuştu. En dikkat çeken değişim Total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerindeki artıştır. Kontrol grubuna göre de Total kolesterol ve LDL kolesterolün daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Bu ilaç grubunun maliyet analizinin de dikkate alınarak günümüzde rutin uygulamadan ziyade belirli endikasyonlar dahilinde kullanımının daha uygun olacağını düşünüyoruz.

## 7. SUMMARY

**Aim:** Sirolimus and Everolimus are relatively new immunosuppressive drugs that belong to m-TOR inhibitors. In this study we aimed to investigate indications for m-TOR treatment, the effect of this treatment on graft function, side effects of the treatment and the change on the treatment cost following m-TOR treatment in kidney transplant patients that were followed up in Cerrahpasa medical faculty.

**Patients and Methods:** In Cerrahpasa Medical Faculty a total of 638 kidney transplantation was performed until March 2015, additionally 213 patients who had kidney transplantation in another center are following up in our outpatient transplantation clinic. We examined 851 patient files and detected 23 patients who used m-TOR treatment. Data are collected retrospectively from outpatient clinic files. As the control group, we examined 18 patients who have similar GFR level and follow-up duration to m-TOR taking patients in the time of treatment switch. Data for the control group was also collected from patient files.

**Results:** Mean age of the 23 (17 male/6 female) patients who were using m-TOR treatment was  $39.8 \pm 10.5$ . m-TOR treatment was started due to malignancy in 9 patients and due to drug toxicity in 13 patients, in one patient treatment was started according to physician preference. Treatment switch was associated with a cost increase of  $811 \pm 507$  TL. Patients were followed up for  $106.0 \pm 44.1$  months. During the follow-up there were no significant increase in creatinine levels, moreover creatinine levels remained similar to that of the control group. However the incidence of proteinuria was higher compared to control group at the last visit. Most striking change was observed in Total, LDL cholesterol and triglycerides levels. Compared to control group LDL cholesterol was higher.

**Conclusion:** If we take the cost analysis in to the account we think that m-TOR inhibitors might be stated according to indication rather than routine use.

## 8. KAYNAKLAR:

- 1) National kidney foundation . K/DOQL clinical practice guidelines for chronickidney disease : evaluation . classification and stratification . Am J KIDNEY DIS 2002 (2SUPPL1).
- 2) Süleymanlar G. Ateş K. Seyahi N. Türkiye’de nefroloji. diyaliz ve transplantasyon Registry . Türk Nefroloji Derneği yayımları. Miki matbaacılık. Ankara. 2014.
- 3) Ereğ E. Sever MS. Akoglu E. Sariyar M. Bozfakioğlu S. Apaydin S. Ataman R. Sarsmaz N. Altıparmak MR. Seyahi N. Serdengeçti K.”Cost of renal replacment therapy in Turkey”. *Nephrology( Carlton)*.9.33-38 (2004).
- 4) Rennie D . Home Dialysis and thr costs of Uremia . *N Engl J Med* . 1978 FEB 16 :298(7):399-400.
- 5) Kaufman DB. Shapiro R. Lucey MR ve Ark. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant*. 2004;4 Supple 9:38-53.
- 6) Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715.
- 7) Jardine AG. Assessing the relative risk of cardiovascular disease among renal transplant patients receiving tacrolimus or cyclosporine. *Transplant* 2005;18:379.
- 8) Chapman JR. Clinical renal transplantation.where are we now, what are our key challenges? *Transplant PROC* 2010;42:S3.
- 9) Sehgal SN. Baker H.Vezina C. Rapamycin ( AY-22.989). a new antifungal antibiotic.Fermentation . isolation and characterization..*J Antibiot* 1975;28:727-732.
- 10) Xu Q. Simpson SE. Scialla TJ. Bagg A. Carroll M. Survival of acute myeloid leukemia cells require p13 kinase activation. *Blood* 2003: 102;972-980.
- 11) Majumder PK. Febbo PG. Bikoff R *et al.* MTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1 dependent pathways. *Nat Med* 2004;10:594-580.

- 12) Neumayer H-H. Introduction everolimus(Certican®) in organ transplantation : on overview of preclinical and early clinical developments.*Transplantation* 2005; 79[Suppl]:S72-S75.
- 13) Gabriel M. Danovitch.et Handbook of Kidney Transplantation.5th ed.Philadelphia: Wolters Kluwer.2010 P77-127.
- 14) Stone NJ. Robinson J. Lichtenstein AH . Bairey Merz CN. Lloyd-Jones DM. Blum CB . McBride P. Eckel RH. Schwartz JS. Goldberg AC. Shero ST. Gordon D. Smith Jr SC. Levy D. Watson PWF. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of Blood Cholesterol to reduce Atherosclerotic
- 15) Chapman J. Webster A.In:Excell L. McDonald S.eds.Cancer. ANZDATA Registry Report 2004. Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry. Adelaide. South Australia :100-103.
- 16) Birkeland SA. Storm HH. Lamm LU *et al* .Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries.1964-1986.*Int J Cancer* 1995;60:183-186.
- 17) Kasiske BL. Snyder JJ. Gilberston DT. Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-913.
- 18) Kauffman HM. Cherikh WC. Cheng Y. Hanto DW. Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target – of- rapamycin inhibitors is associated eith a reduced incidence of *de novo* malignancies. *Transplantation* 2005;80:883-889.
- 19) Mathew T. Kreis H. Friend P. Teo- years incidence of malignancy in sirolimus – treated renal transplant recipients:results from five multicenter studies. *Clin transplant* 2004;18:446-449.
- 20) Campistol JM. Eris J. Oberbauer R *et al* . Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawl reduces the risk of cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:581-589.
- 21) PASCUAL. Concentration – controlled everolimus ( certican®): combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;79:S76-S79.
- 22) Vitko S. Tedesco H. Eris J *et al* . Everolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients:6- month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant* 2004;4:626-635.

- 23) Oberbauer R. Segoloni G. Campistol JM *et al.* Early cyclosporine withdrawal from a sirolimus -based regimen results in better renal allograft survival and renal function at 48 months after transplantation . *Transplant Int* 2005;18:22-28.
- 24) Kauffman HM. Cherikh WS. McBride MA. Cheng Y. Hanto DW. Post-transplant *a de novo* malignancies in renal transplant recipients:the past and present.*Transplant Int*2006;19:607-620.
- 25) Stallone G . Schena A. Infante B *et al* .Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-1323.
- 26) Campistol JM. Gutierrez- Dalmau A . Torregorsa JV.Conversion to sirolimus : a successful treatment for post- transplant transplantation Kaposi's sarcoma . *Transplantation* 2004;77:760-762.
- 27) Macdonald S. Chang S. Excell L. eds.ANZDATA Registry Report 2006.Adelaide. Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry.2006.
- 28) Excell L. Chadban S. Macdonald S. Transplantation in ANZDATA Registry Report 2004. In Excell L. Macdonald S eds. Adelaide. Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplantation Registry. <http://www.anzdata.org.au/v1/index.html>.
- 29) Pascual M. Theruvath T. Kawai T. Tolkoff- Rubin N . Cosimi AB. Strategies to improve long- term out- comes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580.
- 30) Sijpkens YWJ. Doxiadis N . de Fijter JW *et al.* sharing cross reactive groups of MHC class 1 improves long- term graft survival. *Kidney Int* 1999;56:1920.
- 31) Nankivelli BJ.Borrows RJ.Fung CL-S *et al.* The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326.
- 32) Solez K. Vincenti F. Filo RS. Histopathologic findings from 2- year protocol biopsies from a US multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: a report of the FK506 kidney transplant study grup. *Transplantation* 1998;66:1736.

- 33) CHAPMAN JR .O'CONNEL PJ. NANKIVELLI BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3015.
- 34)- LIETZ K. LEWANDOWSKI Z. LAO M. PACZEK L. GACIONG Z. Pretransplant and early posttransplant predictors of chronic allograft nephropathy in cadaveric kidney allograft- a single center analysis of 1112 cases. *Transpl Int* 2004;17:78.
- 35)- ARIAS M . FERNANDEZ- FRESNEDO G. RODRIGO E et al. Non immunologic intervention in chronic allograft nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005;99:S118.
- 36) LUTZ J. ZOU H. LIU S. ANTUS B .HEEMANN U. Apoptosis and treatment of chronic allograft nephropathy with everolimus. *Transplantation* 2003;76:508.
- 37) Jürgensen JS, Ikenberg R, Greiner RA, Hösel V. *a Eur J Health Econ.* 2015 May;16(4):377-90.
- 38) Muduma G, Odeyemi IA, Pollock RF. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A628-9.
- 39) Boots JM. Christiaans MH. Van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long- term survival of renal transplantation: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004;64:2047-2073.
- 40) Kahan BD. Efficacy of sirolimus compared with azathiopirine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomized multicenter study. The Rapamune US Study Group. *Lancet* 2000;356:194-202.
- 41) Macdonald AS. RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide. phase 3. randomized. controlled . safety and efficacy study of a sirolimus / cyclosporine regimen of prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allograft. *Transplantation* 2001;71:271-280.
- 42) Kramer BK. Stahl R et al. Graft function. cardiovascular risk factors. and sex hormones in renal transplant recipients on an immunosuppressive regimen of everolimus. reduced dose of cyclosporine . and basiliximab. *Transplant Proc* 2005;37:1601-1604.
- 43) Morrisett JD. Abdel-Fattah G. Hoogeveen R et al. Effects of sirolimus on plasma lipids. lipoprotein levels . and fatty acid metabolism in renal transplant patients. *a J Lipid Res* 2002;433:1170-1180.

- 44) Hoogeven RC. Ballantyne CM. Pownall HJ *et al.* Effect of sirolimus on the metabolism of apo B100- containing lipoproteins in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;72:1244-1250.
- 45) Hestler J *et al.* *Am J Transplant* 2012;12:2008-2016.
- 46) Varghese Z. Fernando R. Moorhead JF. Powis SH. Ruan XZ. Effects of sirolimus on mesangial cell cholesterol homeostasis:a novel mechanism for its action against lipid – mediated injury in renal allograft. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F43-F48.
- 47) Regatto C *et al.* *J Am Soc Nephrol* 2003;14:462-8. Paoletti E *et.* *Transplantation* 2012; 93:503-508.