



TRANSPLANTATION

Original Article

Comparison of tacrolimus with a cyclosporine microemulsion for immunosuppressive therapy in kidney transplantation

Böbrek transplantasyonu immünosüpresif tedavisinde siklosporin mikroemülsiyon formu ile tacrolimusun karşılaştırılması

Ozan Ekmekçioğlu¹, Sadi Turkan¹, Şener Yıldız², Zeki Ender Güneş²

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy and side effects of a cyclosporine microemulsion and tacrolimus in kidney transplantation immunosuppressive therapy.

Materials and methods: Between March 2003 and June 2005, the patients who had undergone kidney tx surgery and who were administered either basiliximab, a cyclosporine microemulsion, mycophenolate mofetil and prednisolone or basiliximab, tacrolimus, mycophenolate mofetil and prednisolone for base-line immunosuppressive therapy were recruited to our study. We evaluated the results after an 18-month follow-up period. The donors were called back weekly for a follow-up in the first month, fortnightly in the second month and then monthly for 18 months after discharge. A total of 41 patients were included. The demographics, acute rejection, cardiovascular and metabolic side effects, graft function, infections, hirsutism, gingival hyperplasia, cosmetic side effects, nephrotoxicity, drug changes and the survival of the patients were evaluated.

Results: There were no significant differences among the patients with regard to age, sex, donor type, dialysis periods, preoperative and postoperative systolic blood pressures, creatinine levels, hepatotoxicity, nephrotoxicity, the occurrence of diabetes mellitus and the incidence of infection. The duration of hospitalization was prolonged in the cyclosporin A group. Acute rejection emerged in 5 patients (23.8%) in the tacrolimus group and in 4 patients (20%) in the cyclosporin A group. In the cyclosporin A group, the cholesterol and triglyceride levels were significantly higher than the tacrolimus group. The cosmetic side effects (gingival hyperplasia and hirsutism) as a reason for a change in medication were only observed in the cyclosporin A group, not in the tacrolimus group. A medication change was made in 8 patients in the cyclosporin A group and in 1 patient in the tacrolimus group. No death was observed in either group. Graft loss was observed in only 1 patient in the cyclosporin A group.

Conclusion: Regarding the cosmetic side effects and hyperlipidemia, tacrolimus was found to be superior to cyclosporine A. Where hyperlipidemia is considered to be a risk factor for cardiovascular disease, tacrolimus use should be considered a more acceptable treatment course. However, the immunosuppressive regimen should be individually evaluated.

Key words: Cyclosporine A; tacrolimus; transplantation.

ÖZET

Amaç: Böbrek transplantasyonu immünosüpresif tedavisinde siklosporin mikroemülsiyon formu ile tacrolimusun etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırılması

Gereç ve yöntemler: Mart 2003 ile Haziran 2005 arasında böbrek nakli yapılan, başlangıç immünosüpresif tedavisi olarak basiliximab, siklosporin mikroemülsiyon formu, mycophenolat mofetil ve prednizolon veya basiliximab, tacrolimus, mikofenolat mofetil ve prednizolon verilen olgular dahil edildi. Olguların 18 aylık takip sonuçları değerlendirmeye alındı. Alıcılar taburculuklarından sonra ilk bir ay haftada bir, ikinci ay 15 günde bir, takip eden dönemde ayda bir poliklinikte kontrol edildi. Toplam 41 olgu çalışmaya alındı. Olgular demografik özellikler, akut rejeksiyon, kardiyovasküler ve metabolik yan etkiler, greft fonksiyonu, enfeksiyon, hirsutismus ve gingiva hiperplazisi, kozmetik yan etkiler, nefrotoksisite, hepatotoksisite, ilaç değişimi, sağkalım yönlerinden değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş, cins, donör tipi, diyaliz süreleri, preoperatif ve postoperatif sistolik kan basıncı, kreatinin, hepatotoksisite, nefrotoksisite, diyabetes mellitus gelişimi, enfeksiyon sıklığı arasında anlamlı fark bulunmadı. Hospitalizasyon süresi SiklosporinA grubunda daha uzun olarak saptandı. Akut rejeksi-

¹Clinic of Urology, Anadolu Hospital, Kastamonu, Turkey

²Clinic of Urology, Turkey High Specialization Hospital, Ankara, Turkey

Submitted:
07.09.2012

Accepted:
05.11.2012

Correspondence:
Sadi Turkan
Olukbaşı Mevkii, 37200
Kastamonu, Türkiye
Phone: 0532 482 28 76
E-mail: saditurkan@hotmail.com

©Copyright 2013 by Turkish Association of Urology

Available online at
www.turkishjournalofurology.com

yon Tacrolimus grubunda 5 (%23.8), SiklosporinA grubunda ise 4 olguda (%20.0) görüldü. SiklosporinA grubunda Tacrolimus grubuna göre kolesterol ve trigliserid değerleri postoperatif dönemde anlamlı yükselme bulundu. SiklosporinA grubunda ilaç değişim nedeni olan kozmetik yan etkiler (hirsutismus, gingiva hiperplazisi) Tacrolimus grubunda hiç gözlenmedi. SiklosporinA grubunda toplam 8 olguda (%40) Tacrolimus grubunda ise sadece 1 olguda ilaç değişimine gidildi. Gruplar arasında exitus ile sonuçlanan vaka yoktu. Sadece SiklosporinA grubundan bir olgu greft kaybı olarak kabul edildi.

Sonuç: Kozmetik yan etkiler ve hiperlipidemi için Tacrolimus, SiklosporinA'ya üstün bulunmuştur. Hiperlipideminin kardiyovasküler hastalık riski dikkate alındığında takrolimus daha tercih edilebilir görülmektedir. Ancak yine de immünoşüpresif rejim bireysel değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Siklosporin A; tacrolimus; transplantasyon.

Giriş

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle yapılan böbrek naklinde başarıyı belirleyen faktörler arasında; ABO kan grubu uyumu, HLA doku grubu uyumu, pretransplant kan transfüzyonları, panel reaktif antikor titresi, donörün canlı ya da kadavra olması, altta yatan primer hastalık, cerrahi teknik ve immünoşüpresif ilaç seçimi sayılmaktadır.^[1]

İmmünoşüpresan tedaviler kullanım amaçlarına uygun olarak akut rejeksiyon oranlarını azaltmada başarılı olsalar da uzun dönemde gelişen yan etkileri dolayısıyla hasta ve allogreft sağkalımını tehlikeye sokmaktadır. İmmünoşüpresif protokollerinde çok çeşitli ilaç yönelimleri olsa da standart şemalarda birbirine benzer iki kalsinörin inhibitörü siklosporin A (CsA) veya tacrolimus (Tc)'tan biri temel immünoşüpresif ajan olarak yerini almaktadır.

Çalışmamızda transplantasyon ünitesinde gerçekleştirilen böbrek nakillerinde, uygulanan iki ayrı tedavi protokolünün temel ilaçları olan CsA ve Tc'nin etkinlik ve güvenilirliği incelendi.

Gereç ve yöntemler

Bu çalışmaya Mart 2003 ile Haziran 2005 arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Üroloji kliniği transplantasyon ünitesinde böbrek nakli yapılan, başlangıç immünoşüpresif tedavisi olarak basiliksimab, CsA (mikroemülsiyon formu), MMF (mycophenolate mofetil) ve prednizolon veya basiliksimab, Tc, MMF ve prednizolon verilen hastalar dahil edildi. Tüm hastaların 18 aylık takip sonuçları değerlendirmeye alındı.

Alıcılar taburculuklarından sonra ilk bir ay haftada bir, ikinci ay 15 günde bir, takip eden dönemde ise ayda bir poliklinikte kontrol edildi. Aynı dönemde böbrek nakli yapılan ve randomizasyona uymak istemeyen, ilk aydan sonra izlemiden çıkan, daha öncesinde herhangi bir nedenle CsA veya Tc kullanımı için toksik reaksiyon tarif eden, postoperatif cerrahi bir nedenle greftini kaybeden hastalar çalışma dışında tutuldular. Toplam 46 hastaya böbrek nakli yapılmış olup 41 hasta çalışmaya alındı.

Alıcıların immünoşüpresif protokolleri aşağıdaki şekilde planlandı:

CsA protokolü: Basiliksimab (Operasyon günü ve postoperatif 4. gün 20 mg İV infüzyon), MMF (2000 mg/gün 2 doz halinde peroral), CsA (4-6 mg/kg/gün 2 doz halinde peroral), Prednol (Operasyon günü 500 mg, postoperatif 1. gün 250 mg, 2. gün 100mg ve azaltarak 12. gün ve sonrasında 10 mg)

Tc protokolü: Basiliksimab (Operasyon günü ve postoperatif 4. gün 20 mg İV infüzyon), MMF (2000 mg/gün 2 doz halinde peroral), Tc (0.06-0.08 mg/kg/gün 2 doz halinde peroral), Prednol (Operasyon günü 500 mg, postoperatif 1. gün 250 mg, 2. gün 100mg ve azaltarak 12. gün ve sonrasında 10 mg) İlaç düzey ölçümleri CsA için sabah dozunu aldıktan 2 saat sonra, Tc için sabah dozunu almadan önceki kan örneklerinde yapıldı. İlaç düzeyleri immünoloji laboratuvarında, CsA tam kan düzeyi için FPIA (Axsym-Abbott) yöntemi, Tc tam kan düzeyi için ise MPEI (IMX-Abbott) yöntemi ile ölçüldü. İlaçların tam kan düzeyleri için belirlenen çizelge Tablo 1'de görülmektedir.

Tüm alıcılara enfeksiyon profilaksisi için uygulanan protokolümüz: PPD (+) olan hastalara 300mg/gün INH üç ay süre ile, ilk 3 gün sefazolin 2x1 gr İV, ilk 6 ay Trimethoprim + Sulfamethoxazole 160 mg/gün peroral, ilk 4 ay Asiklovir 3200 mg/gün peroral.

Hastalar 18 ay süreyle takip edilerek iki farklı kalsinörin inhibitörü kullanan alıcılar:

Tablo 1. İlaçların tam kan düzeyleri için belirlenen çizelge

Siklosporin A (μ g/mL)	1. ay	1.7
	2. ay	1.5
	3. ay	1.3
	4-6. ay	1.1
	7-12. ay	0.9
	12+ ay	0.8
Tacrolimus (ng/mL)	2 hafta	15-20
	3-4 hafta	10-15
	1-12 ay	5-10
	12+ ay	5-7

Demografik özellikler (alıcının yaş ve cinsi, donör tipi, diyaliz tedavisi ve süresi, hospitalizasyon süresi), immünolojik özellikler: (alıcı ve vericilerin ABO kan grubu, HLA tayinleri, cross-matchleri ve PRA titreleri) akut rejeksiyon, kardiyovasküler ve metabolik yan etkiler (hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus), greft fonksiyonu (serum kreatinin değerleri ile takip edilen), enfeksiyon, hirsutismus ve gingiva hiperplazisi kozmetik yan etkiler, nefrotoksisite, hepatotoksisite, ilaç değişimi, sağkalım yönlerinden değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 11.0.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler Mann-Whitney Rank Sum Testi veya Student's t Testi, kategorik değişkenler ki-kare testi ve ANOVA testi, korelasyon analizleri Pearson's korelasyon testi, sağkalım lar Kaplan-Meier survey analizi ile hesaplandı.

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri

	Tc Grubu (n:21)	CsA Grubu (n:20)	p
Ortalama Yaş (Yıl)	28.381±9.859	30.350±11.032	0.545
Erkek/Kadın	19/2	14/6	0.130
Donör			
Akraba Canlı	17	14	
Kadavra	2	2	0.627
Akraba Olmayan Canlı	2	4	
Ortalama diyaliz süresi (Ay)	22.714±23.277	23.300±11.522	0.920
Periton Diyalizi/Hemodiyaliz	4/17	0/20	0.017
Hospitalizasyon süresi (gün)	9.810±3.530	15.650±8.015	0.004

Tablo 3. Sistolik kan basınçları (SKB) karşılaştırması

	Preoperatif SKB (mmHg)	Postoperatif SKB (mmHg)	p	Hipertansiyon sıklığı	p
Tc	119.286±22.0.80	126.905±25.173	0.108	6/21	0.433
CsA	110.300±18.114	119.000±21.250	0.139	4/20	

Tablo 4. CsA ve Tc gruplarının lipid profilleri ve Antihiperlipidemik tedavi oranları

		Tc (median)	p	CsA (median)	p	p
Kolesterol	Preoperatif	187 mg/dL		145 mg/dL		-
	Postoperatif	190 mg/dL	0.139	230 mg/dL	<0.001	-
Trigliserid	Preopratif	156 mg/dL		109 mg/dL		-
	Postoperatif	190 mg/dL	0.546	208 mg/dL	<0.001	-
Hiperlipidemi Tedavisi Başlama süresi		60 gün	-	30 gün	-	0.432
Hiperlipidemi Tedavisi Başlama oranı		5/21	-	13/20	-	0.012

Bulgular

Olguların demografik verileri Tablo 2'de görülmektedir. Hospitalizasyon süreleri CsA grubunda Tc grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha uzun olarak saptandı.

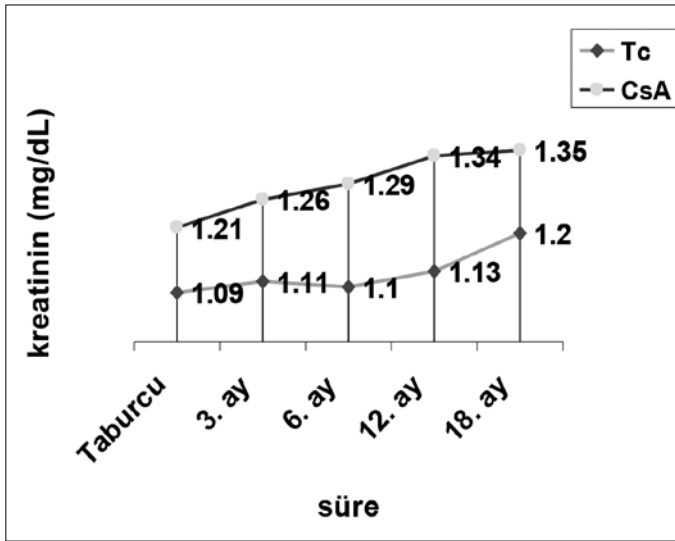
İmmünolojik özellikler: HLA mismatchleri karşılaştırıldığında Tc grupta en sık 3, CsA grupta ise en sık 2 mismatch ile böbrek nakli gerçekleştirilmişti. CsA grubunda bir hastaya, Tc grubunda ise iki hastaya eşlerinden HLA uyumsuz greft nakli yapılmıştı. Bu hastalar içerisinde sadece Tc grubundaki bir hastada postoperatif erken dönemde akut rejeksiyon atağı gelişti. İlk atağın ardından hastanın normal greft fonksiyonları ile takipleri sürdürülmektedir.

Akut Rejeksiyon: Akut rejeksiyon Tc grupta 5 hastada (%23.8), CsA grubunda ise 4 hastada (%20.0) görüldü (p:1.000). Biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon atakları içerisinde prednole dirençli olanlar Tc grubunda %40 ve CsA grubunda %75 idi (p:0.764). İlk akut rejeksiyon atağı ortaya çıkış süresi median değerleri; Tc için 51 gün, CsA için 97 gün olarak hesaplandı (p:0.730).

Kardiyovasküler ve metabolik yan etki: Her iki grup için preoperatif ve postoperatif sistolik kan basıncı karşılaştırmaları Tablo 3'de ve lipid profillerindeki değişim Tablo 4'de görülmektedir.

Her iki grupta sadece 1 olguda insülin tedavisi gerektiren Diyabetes mellitus gelişti (p=1).

Greft Fonksiyonu takipte kullandığımız serum kreatinin'in her iki grup olguların taburculuk sırası ve sonrası median değerleri Grafik 1'de görülmektedir (p>0.05).



Grafik 1. Greft fonksiyonu

Kozmetik yan etkiler: CsA grupta ilaç değişim nedeni olarak en sık karşılaşılan duruma neden olan kozmetik yan etkiler hirsutismus ve gingiva hiperplazisi sırasıyla %10.0 (p:0.232) ile %15.0 (p:0.107) görülürken Tc grupta hiç gözlenmedi.

Enfeksiyon: Tc grupta %25, CsA grubunda ise %30.0 oranında gelişen hospitalizasyon gerektiren enfeksiyon sıklığı iki grup arasında istatistiksel anlamlı bulunmadı (p:0.130). CMV enfeksiyonu CsA grubundaki bir hastada profilaktik antiviral rejimini almadığı dönemde greft fonksiyonlarında azalmaya yol açan gastrointestinal semptomlarla ortaya çıktı. Hospitalize ve izole edilen hastalarda tedaviye yanıt alındı ve serum kreatinin değerleri normal olarak taburcu edildi.

Hepatotoksisite, Nefrotoksisite: Takip süresince CsA grubundaki bir hasta dışında nefrotoksisite düşünülen olgu olmadı. Hepatotoksisite açısından iki ilaç grubu arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p:0.232).

İlaç değişimi: CsA grubunda 2 olgu hirsutismus, 3 olgu gingiva hiperplazisi, 2 olgu hepatotoksisite ve 1 olgu nefrotoksisite nedeniyle olmak üzere toplam 8 olguda (%40) Tc grubunda ise sadece 1 olguda hepatotoksik etki nedeniyle ilaç değişimine gidildi (p:0.001).

Sağkalım: Gruplar arasında exitus ile sonuçlanan vaka yoktu. Hasta sağkalımı toplamda %100 olarak belirlendi. Sadece CsA grubundan bir hasta (grup içinde %5.0, toplamda %2.43) prednol dirençli akut rejeksiyona ATG uygulamasına da yanıt alınamayarak 2 aylık takibin sonucunda hemodiyaliz programına alınarak greft kaybı olarak kabul edildi (p:0.488). Greft sağkalımı CsA grubta %95.0, çalışma grubu içinde %97.57 idi.

Tartışma

Böbrek nakli cerrahisindeki gelişmeler ve immünosüpresif tedavideki yenilikler sonucunda greft sağkalımında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. İmmünosüpresif tedavide siklosporin A akut rejeksiyon oranlarını belirgin biçimde azaltarak 1 yıllık greft survisinde %55-60'lardan %80'leri aşan iyileşme sağlamıştır.^[2,3] Daha sonraları yan etki profili daha tolere edilebilir vurgusuyla da bir diğer kalsinörin inhibitörü tacrolimus FDA onayı almıştır.^[4] CsA farmakokinetiğinde gastrointestinal sistem etkisi belirgin olduğundan CsA'nın mikroemülsiyon formu geliştirilmiş ve bu yeni form ile siklosporinin etkinliği ve güvenilirliği artmıştır.^[5,6]

Demografik verilere bakıldığında son dönem böbrek yetmezliği için hemodiyaliz ve periton diyalizi uygulanan hastalar bakımından Tc ve CsA grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı (p:0.017) bir fark gözlenmesine rağmen bu farkın korelasyon analizlerinde greft survisi üzerinde etkisi olmadığı saptandı. Hospitalizasyon süresi içinde var olan p:0.004 değeri uzun dönemde greft fonksiyonu ile ilişkilendirilemezken, esas olarak cerrahi komplikasyonların etkisi ile böyle bir farkın olduğu görüldü.

HLA uyumu karşılaştırıldığında her iki grup arasında greft survisini etkileyen bir fark olmadığı görüldü. Kadavra yada canlı donör olsun tüm alıcılara indüksiyon tedavisinde Basiliximab da içeren yoğun bir immünosüpresif rejim uygulanması erken dönemde oluşturulan güçlü baskılama sonucunda akut rejeksiyon gelişimini büyük oranda engellemektedir.^[7,8] Bu da özellikle canlı donörlerde tam bir HLA uyumsuzluğunda bile erken dönem sonuçlarının yüz güldürücü olmasına katkı sağlamaktadır.

Akut rejeksiyon atağı Tc grubunda 5 hastada görüldü ve tedavi ile greft kaybı olmadan geçirildi. CsA grubunda ise 4 hastada akut rejeksiyon atağı gelişti ve 1 olguda greft kaybıyla yeniden hemodiyaliz programına dahil edildi. Yapılan çok merkezli bir çalışmada kadavra böbrek alıcıları karşılaştırılmış ve akut rejeksiyon atakları CsA da %46.4 ve Tc de %30.7 olarak bildirilmiştir.^[9] Avrupa tacrolimus ve siklosporin mikroemülsiyon böbrek nakli çalışma grubunun 560 hastalık serisinde ise ilk 6 ayda biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranları CsA da %37.3 ve Tc de %19.6 olarak saptanmış. Aynı çalışmada prednol dirençli rejeksiyon Tc grubunda daha az görülmüştür (%9.4'e karşı %21).^[10]

Benzer şekilde Tc ve her iki formdaki siklosporini karşılaştıran çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde 100 hastanın siklosporin yerine tacrolimus ile tedavi edilmesinin ilk 1 yılda 12 akut rejeksiyon atağını önlediği belirtilmiştir.^[11]

Çalışmalarında Hipertansiyon sıklığını benzer ancak antihipertansif ilaç sayısı bakımından Tc'yi üstün bulan çalışmanın

aksine, bizim çalışmamızda iki grup arasında kullanılan antihipertansif ilaç sayısı bakımından anlamlı fark bulunmadı.^[12]

Avrupa ve ABD’de yapılan çok merkezli iki ayrı çalışmanın sonuçlarında Tc hipertansiyon komplikasyonu açısından CsA’ya üstün gösterilse de iki kalsinörün inhibitörünün HT geliştirme riski açısından birbirinden farkı olmadığını söyleyen yayınlarda mevcuttur. ^[4,10,13,14] Çalışmamızda da iki ilaç arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

CsA kullanımı için 10 yıllık sonuçların açıklandığı çalışmada hiperlipidemi nadir olmayan bir komplikasyon olarak görülmüştür.^[15] Avrupa karşılaştırma çalışmasında hiperkolesterolemi Tc grupta anlamlı düşük saptanırken uzun dönemde antihiperlipidemik tedavi gerektiren komplikasyon oranı için bir fark bulunamamıştır. ^[10,13] Çalışmamızda kolesterol, trigliserid değerleri, antihiperlipidemik ilaç başlama oranı CsA grupta Tc’ye göre anlamlı olarak yüksek saptandı. CsA grubunda böbrek nakli sonrası daha kısa sürede daha yüksek kan düzeyleri izlense de her iki grupta da tedaviye cevap eşit ve tedavi başarısı tamdı. Statin kullanımının greft survisi üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.^[16]

Bir çalışmada kümülatif Diabetes mellitus sıklığı zamanla artarken risk faktörlerinin; siyah ırk, obezite ve tacrolimus kullanılması olduğu bulunmuştur.^[17] Öte yandan CsA kullanan non-diyabetik alıcıların incelendiği bir çalışmada da ilk yılda %7’lerde olan Diabetes mellitus sıklığının, onuncu yılda %30’a yükseldiği saptanmıştır.^[18] Bu bilgiler doğrultusunda her iki kalsinörün inhibitöründe Diabetes mellitus den sorumlu tutulabilir. Geçmiş yayınlarda Tc’nin Diabetes mellitus sıklığını daha fazla artırdığını belirten veriler olsa da yakın zamanlı makalelerde bu sıklığın eşitlendiği yönünde bulgular mevcuttur.^[4,13,19-21] Çalışma gruplarımızda preoperatif ve postoperatif kan glukoz değerleri arasında bir yükselme saptanmadı. Fakat olgu sayımızın azlığı ve takip süresinin kısalığı çalışmamızın limitasyonudur.

Greft fonksiyonunu belirlemek için serum kreatinin değerlerini baz alan literatürdeki karşılaştırma çalışmalarının çoğu iki kalsinörün inhibitörü arasında anlamlı fark olmadığını belirtirken Krämer ve ark.^[14] 2 yıllık karşılaştırma sonuçlarında Tc ve CsA için kreatinin değerleri sırasıyla 1.36mg/dL ve 1.61mg/dL saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ilk andan itibaren serum kreatinin değerleri Tc grupta daha düşük seyrederken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.^[4,10,12]

Çalışmamızda enfeksiyon sıklığı benzer karşılaştırma çalışmaları ile uyumlu olarak bulunmuştur. Son zamanlarda gelişen profilaktik ve terapötik antibiyotik rejimleri sayesinde enfeksiyon ölüm sebepleri arasındaki yerini kaybetmektedir.^[22,23]

Kozmetik yan etkilere CsA grubunda ilaç değişimine sebep olacak ölçüde yüksek oranlarda rastlandı. Hirsutismus ve gigniva hiperplazisi hayati fonksiyonlar için tehdit unsuru olmasa da özellikle genç, kadın alıcılarda psikolojik problemlere neden olabilmektedir.^[24] Kalsinörün inhibitörleri başta böbrek olmak üzere organ toksisiteleri tedavi edici dozların sağlanması yönündeki kısıtlayıcı bir etkidir.^[25] CsA’nın böbrek toksisitesi histopatolojik görünümü tanımlanmış ve iyi bilinen bir yan etkisidir.^[26] Daha iyi yan etki profili öngörüsü ile çıkarılan Tc’nin de benzer histolojik yapılanma ile nefrotoksik olduğu gösterilmiştir.^[27] Çalışmamızda CsA grubundan sadece bir hastada saptanan nefrotoksik etki için hastanın immünosüpresif protokolünden kalsinörün inhibitörleri çıkarılmıştır.

Bu çalışmada her iki grupta da izlenen ve ilaç değişimi ile çözülebilen hepatotoksosite meydana gelmiş ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşmamıştır. Hepatotoksosite gelişiminde başvuru başlıca yöntem ilaç dozunun azaltılması veya ilaç değişimine gitmek olmaktadır.^[28]

İlaç değişimi tedavinin bireyselleştirilmesi için sık başvuru bir yöntemdir. Karşılaştırma çalışmalarında CsA’dan Tc’ye geçiş nedeni sıklıkla dirençli rejeksiyon iken Tc’den CsA’ya geçiş genellikle yan etkilerdendir.^[9,22] CsA’dan Tc’ye konversiyon yapılan hastalarda serum kreatininde anlamlı düşüş olmuş ve 5 yıllık izlemde bu seviyeler korunmuştur.^[29] Çalışmamızda saptanan ilaç değişimi her ne kadar istatistiki anlamlı ise de aslında hayati önemi olmayan kozmetik nedenler başı çekmektedir. Hasta grubumu yaş ortalamasının genç oluşu ilaç değişiminde yüksek oranlara çıkılmasına yol açmıştır.

Kısa ve uzun dönem yapılan çalışmalarda akut rejeksiyon için daha avantajlı görülmesine rağmen Tc’nin CsA’ya greft ve hasta sağkalımı açısından üstün olduğu kanıtlanamamıştır.^[4,10,13,30] Çalışmaya alınan hasta grubu içerisinde total sağkalım %100 iken, greft sağkalımı %97.5 olarak saptanmıştır.

Böbrek naklinden sonra seçilecek immünosüpresif rejim greft sağkalımına olduğu kadar hastanın morbidite ve mortalitesinde olumlu yönde etki etmelidir. Çalışmamızda akut rejeksiyona ve greft fonksiyonuna olan etkileri kadar enfeksiyon atakları, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve kozmetik yan etkileri içinde iki kalsinörün grubu ilaç değerlendirmeye alınmıştır. Kozmetik yan etkiler ve hiperlipidemi için Tacrolimus, Siklosporin A’ya üstün bulunmuştur. Hiperlipidemisinin kardiyovasküler hastalık riski dikkate alındığında tacrolimus daha tercih edilebilir görülmektedir. Ancak yinede böbrek nakli yapılan her hasta kendi içinde değerlendirilmeli, yakın takibe alınarak immünosüpresif tedavi etkisi ve yan etkileri saptanarak gerekli müdahalelerle immünosüpresif rejim bireyselleştirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Titiz Mİ. Böbrek Transplantasyonuna Genel Yaklaşım. Renal Transplantasyona Pratik Yaklaşım. Eczacıbaşı: İstanbul, 2004.
2. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. *N Engl J Med* 1986;314:1219-25. [\[CrossRef\]](#)
3. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989;321:1725-38. [\[CrossRef\]](#)
4. Jensik SC. Tacrolimus (FK506) in kidney transplantation: tree-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. *Transplant Proc* 1998;30:1216-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with sandimmune. *Am J Transplant* 2002;2:100-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Pollard SG, Lear PA, Ready AR, Moore RH, Johnson RW. Comparison of microemulsion and conventional formulations of cyclosporine A in preventing acute rejection in de novo kidney transplant patients. The U.K. Neoral Renal Study Group. *Transplantation* 1999;68:1325-31. [\[CrossRef\]](#)
7. Leonardi G, Messina M, Giraudo R, Pellu V, Fop F, Segoloni GP. Basiliximab in association with tacrolimus and steroids in caucasian cadaveric renal transplanted patients: significant decrease in early acute rejection rate and hospitalization time. *Clin Transplant* 2004;18:113-8. [\[CrossRef\]](#)
8. Hoshinaga K, Aikawa A, Murai M, Yamamoto H, Hirayama N, Shishido S, et al. Regimen of tacrolimus based immunosuppression with basiliximab, mycophenolate mofetil, and low-dose steroid reduces acute rejection in kidney transplants. *Transplant Proc* 2005;37:1762-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997;63:977-83. [\[CrossRef\]](#)
10. 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;359:741-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005;331:810. [\[CrossRef\]](#)
12. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP. Single center experience with tacrolimus versus cyclosporine-Neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int* 2001;14:370-83. [\[CrossRef\]](#)
13. Morales JM, Andrés A, Dominguez-Gil B, Arriola M, Gutiérrez MJ, Hernández E, et al. Ten years of treatment with tacrolimus is related to an excellent renal function, allowing monotherapy in a large proportion of cases: unicentric results of the tacrolimus versus cyclosporine A European multicentric study in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2005;37:3738-42. [\[CrossRef\]](#)
14. Krämer BK, Montagnino G, Del Castillo D, Margreiter R, Sperschneider H, Olbricht CJ, et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin A microemulsion in renal transplantation: 2 year follow-up results. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:968-73. [\[CrossRef\]](#)
15. Ota K, Takahashi K, Uchida K, Takahara S, Yagisawa T, Tanabe K. A 10 year follow up study of renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Clin Nephrology* 2000;53:182-7.
16. Del Castillo D, Cruzado JM, Manel Díaz J, Beneyto Castelló I, Lauzurica Valdemoros R, Gómez Huertas E, et al. The effects of hyperlipidemia on graft and patient outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:67-71. [\[CrossRef\]](#)
17. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transpl* 2003;3:178-85. [\[CrossRef\]](#)
18. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Posttransplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59:732-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95. [\[CrossRef\]](#)
20. First MR, Gerber DA, Hariharan S, Kaufman DB, Shapiro R. Posttransplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors and management. *Transplantation* 2002;73:379-86. [\[CrossRef\]](#)
21. Irish W, Sherrill B, Brennan DC, Lowell J, Schnitzler M. Three year posttransplant graft survival in renal transplant patients with graft function at 6 months receiving tacrolimus or cyclosporine microemulsion within a triple-drug regimen. *Transplantation* 2003;76:1686-90. [\[CrossRef\]](#)
22. 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;73:775-82. [\[CrossRef\]](#)
23. Mayer AD, Dmitrewski J, Squifflet JP, Besse T, Grabensee B, Klein B, et al. Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection. *Transplantation* 1997;63: 977-83.
24. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği Registry 2000.
25. Johnson RW. The clinical impact of nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplantation* 2000;69:14-7. [\[CrossRef\]](#)
26. d’Ardenne AJ, Dunnill MS, Thompson JF, McWhinnie D, Wood RF, Morris PJ. Cyclosporin and renal graft histology. *J Clin Pathol* 1986;39:145-51. [\[CrossRef\]](#)
27. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nicleleit V, Ryffel B. The side-effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998;49:356-63.
28. Staatz CE, Willis C, Taylor PJ, Tett SE. Population pharmacokinetics of tacrolimus in adult kidney transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:660-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Jordan ML, Shapiro R, Vivas C, Scantlebury V, McCauley J, McMichael J, et al. Outcome of tacrolimus conversion therapy for renal allograft rejection: 5 year follow-up. *Transplant Proc* 1999;31:81-3. [\[CrossRef\]](#)
30. Abou-Jaoude MM, Najm R, Shaheen J, Nawfal N, Abboud S, Alhabash M, et al. Tacrolimus (FK506) versus cyclosporine microemulsion (Neoral) as maintenance immunosuppression therapy in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2005;37:3025-8. [\[CrossRef\]](#)