

nu bildiren yayınlar vardır (12). Bu çalışmada, 14 renal allograft alıcısında gemfibrozilin etkinliği prospektif ve kontrollü olarak araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Organ Nakli Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Nisan 1994'de izlenmekte olan 238 renal allograft alıcısı içinden greft yaşı > 9 ay, kreatinin < 2 mg/dl (176.8 mmol/L) ve stabil olup, 6 ay lipid düşürücü diyet (Amerikan Kalp Birliği'nin 1. basamak diyeti) senrasında trigliserid (TG) > 200 mg/dl (2.26 mmol/L) ve/veya total kolesterol (TK) > 220 mg/dl (5.68 mmol/L) olan 25 olgu çalışmaya alındı.

Bunlardan hiperlipemi yanısıra hipertansiyon ve/veya iskemik kalp hastalığı soygeçmişli bulunan 14'üne 3 ay süreyle kullanılmak üzere 1200 mg/gün dozunda (ikiye bölünmüş olarak) gemfibrozil başlandı; diğer 11 olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olgularda lipid düşürücü diyet sürdürüldü.

Gemfibrozil grubundaki olguların 11'inde TG > 200 mg/dl (2.26 mmol/L), 12'sinde TK > 220 mg/dl (5.68 mmol/L) idi. Kontrol olgularının 7'sinde TG > 200 mg/dl, 5'inde TK > 220 mg/dl idi.

Sağaltım ve kontrol grubu olgularının özellikleri Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I. Sağaltım ve kontrol gruplarının özellikleri

	Gemfibrozil grubu	Kontrol grubu
Yaş (yıl)	42.0±10.1	41.8±8.9
Kadın/erkek	5/9	3/8
Kadavra/canlı	2/12	2/9
Greft yaşı (ay)	18.6±8.4	17.2±7.7
. Pr-Aza	2	2
Sağaltım . Pr-Aza-Cs	10	8
. Aza-Cs	2	1
Vücut kütle indeksi (kg/m²)	26±3	24±3
Prednisolon dozu (mg/kg/g)	0.14±0.03	0.14±0.02
Siklosporin dozu (mg/kg/g)	3.45±0.71	3.57±0.64

tki grubun ortalama hasta yaşı, greft yaşı, prednisolon ve siklosporin dozu benzerdir (Tablo I). Gemfibrozil grubunda 3, kontrol grubunda 1 olguda posttransplant diyabetes mellitus vardı. Gemfibrozil grubunda 4, kontrol grubunda 2 olgu diüretik alıyordu; hiçbir olgu beta bloker kullanmıyordu. Sigara kullanan hasta yoktu.

Bu sürede, her poliklinik kontrolünde serum üre, kreatinin, elektrolitler, kan proteinleri, aspartat ve alanin aminotransferaz (AST, ALT) ile kreatinin fosfokinaz (CPK) enzimleri çalışıldı. Üç aylık sürenin başında ve sonunda TG, TK, HDL-kolesterol (HDL-K) ve LDL-kolesterol (LDL-K) bakıldı. Ölçümlerde Hitachi 705 Otoanalizör kullanıldı. LDL-K Friedewald formülü ile hesaplandı.

Her iki grubun lipid değerleri birbirleriyle ve çalışma süresinin başında-sonunda olmak üzere kendi içinde karşılaştırıldı; istatistiksel analizlerde t testi, eşleştirilmiş t testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmanın başında her iki grubun TG, TK, HDL-K ve LDL-K değerleri benzerdi (Tablo II).

Tablo II. Çalışma başında ve sonundaki lipid değerleri

	Gemfibrozil grubu (n:14)	Kontrol grubu (n:11)	P
Trigliserid (mg/dl)	0	218±49	ns
3.ay	136±35***	201±41	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	0	238±22	ns
3.ay	206±20***	225±23	<0.05
HDL-kolesterol (mg/dl)	0	48±10	ns
3.ay	55±10*	50±15	ns
LDL-kolesterol (mg/dl)	0	138±24	ns
3.ay	125±17**	148±28	<0.05

* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

Kontrol grubunda 3 ay içinde ortalama lipid değerlerinde anlamlı değişiklik olmadı; 3 ay sonunda TG ve TK düzeyleri normal olan yalnızca 1 hasta vardı. Sağaltım grubunda ise, ortalama olarak, TG düzeylerinde %: 38, TK % 13, LDL-K'de % 9 düşüş oldu; HDL-K düzeyleri ise % 12 arttı (Tablo II). 1200 mg/gün dozunda 3 ay gemfibrozil kullanımı sonrasında ortalama TG düzeyi 218 ± 49 mg/dl'den (2.46±0.55 mmol/L), 136 ± 35 mg/dl'ye (1.53 ± 0.39 mmol/L) düştü (p<0.00001); sağaltım ve kontrol gruplarının 3. ay sonu TG düzeyleri arasında anlamlı fark vardı (136 + 35, 35.201 ± 41) (p<0.001). Başlangıçta TG değeri 200 mg/dl'nin (2.26 mmol/L) üzerinde olan 11 hastanın 9'unda 3 ay sonunda bu değer 150 mg/dl'nin (1.69 mmol/L) altında idi.

Gemfibrozil grubunda ortalama TK 238 ± 22 mg/dl'den (6.14 ± 0.56 mmol/L), 206 ± 20mg/dl'ye (5.32 ± 0.51 mmol/L) düştü (p<0.00001); bu değer,

kontrol grubunun çalışma sonundaki TK düzeyinden (225 ± 23 mg/dl) anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Başlangıçta 14 olguda TK > 200 mg/dl iken, 3. ay sonunda bunların 3'ünde TK 220 mg/dl altına indi. LDL-K düzeyi başlangıçta 138 ± 24 mg/dl (3.56 ± 0.62 mmol/L) iken, 3. ay sonunda 125 ± 17 mg/dl (3.22 ± 0.43 mmol/L) oldu ($p < 0.01$): çalışma sonunda kontrol grubunda bu değer 148 ± 28 mg/dl (3.82 ± 0.72 mmol/L) olup, diğer grupta farkı anlamlıydı ($p < 0.05$). Gemfibrozil ile HDL-K 48 ± 10 mg/dl'den (1.24 ± 0.25 mmol/L) 55 ± 10 mg/dl'ye (1.42 ± 0.25 mmol/L) çıktı ($p < 0.05$); ancak 3. ay sonunda sağaltım ve kontrol gruplarının HDL-K değerleri arasındaki fark istatistiksel anlam taşımıyordu.

Gemfibrozil alan bir hastada başlangıçta ortaya çıkıp, sonradan ilaca rağmen kaybolan, ilaçla ilişkisi kesin olmayan gastrointestinal intolerans görüldü, diğer olgularda hiçbir sorun olmadı. Ondört hastanın hiçbirinde 1200 mg/gün dozda 3 aylık kullanımda ALT, AST, CPK yükselmesine rastlanmadı; ortalama kreatinin değerinde değişiklik olmadı (1.63 ± 0.27 , 1.66 ± 0.31 mg/dl), (144.0 ± 23.8 , 146.7 ± 27.4 mmol/L).

TARTIŞMA

Gemfibrozil fibrik asid türevi olan bir hipolipidemik ajandır. Özellikle TG düzeyini düşürür. VLDL sentezini azaltır, lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, ayrıca HDL'nin major proteinleri olan apolipoprotein AI ve apolipoprotein AII sentezini artırarak HDL-K düzeyini yükseltebilir (9). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, hiperlipidemik renal allogreft alıcılarında, 3 ay süreyle 1200 mg/gün dozunda gemfibrozil kullanımıyla TG'de % 38, TK'de % 13, LDL-K'de % 9 düşüş, HDL-K'de ise % 12 artış olmaktadır.

Hipertrigliseridemi olan 11 olgunun 9'unda sağaltım sonunda TG değeri 150 mg/dl'nin altına inmiştir. Hiperkolesterolemi olan (TK > 200 mg/dl) 14 olgunun 3'ünde çalışma sonunda TK düzeyi 200 mg/dl altındadır. İlaçın özellikle TG üzerine etkili olduğu, ancak TK düzeyini de düşürdüğü görülmektedir; daha uzun süreli bir uygulamayla TK'de daha büyük azalmalar olması olasıdır.

Knight ve arkadaşları, 12 renal transplant alıcısında 6 aylık gemfibrozil sağaltımı sonrası TG düzeylerinin düşüşünü, ancak TK, LDL-K ve HDL-K'de anlamlı değişiklik olmadığını bildirdiler (12). Chan ve arkadaşlarının retrospektif araştırmasında ise, 300-600 mg/gün dozda gemfibrozil ile renal transplant hastalarında TG, TK, LDL-K'de anlamlı düşüş olduğu, bu-

na karşın HDL-K'deki artışın istatistiksel olarak önem taşımadığı saptanmıştır (6). Bizim prospektif çalışmamızda ise her dört parametrede de anlamlı değişiklik bulundu; bu durum daha yüksek doz kullanmamızla (1200 mg/gün) ilgili olabilir.

Olgularımız bela bloker almıyordu; diüretik kullanan hastaların sağaltımına **yanıtında** ise bir farklılık gözlemledik. 300-600 mg/gün dozunda kullanıldığı çalışmada olduğu gibi (6), bizim çalışmamızda 1200 mg/gün dozda da önemli bir yan etki ortaya çıkmadı.

Hipertrigliserideminin, hiperkolesterolemi kadar olmasa da, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (2). Bu bağlamda gemfibrozil renal allogreft alıcılarında TG düzeylerini düşürerek kardiyovasküler **mortalite** ve morbiditeyi azaltabilir; ayrıca vcrilcrimi/c göre TK, LDL-K ve HDL-K'de de olumlu değişimler olmaktadır.

Sonuç olarak, gemfibrozilin hiperlipidemik renal allogreft alıcılarında, başta TG olmak üzere, tüm lipid fraksiyonları üzerine olumlu etkileri bulunduğu ve önemli bir yan etki yaratmadığı söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Bagdade JD, Albers JJ. Plasma high density lipoprotein concentrations in chronic hemodialysis and renal transplant patients. *N Engl J Med* 1977; 296: 1436-1439.
2. Carlson LA, Aberg H. Serum triglycerides: An independent risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. *N Engl J Med* 1985; 312: 1127-1131.
3. Cattran DC, Steiner G, Wilson DR, et al. Hyperlipidemia after renal transplantation: Natural history and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1979; 91: 554-559.
4. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW, et al. The role of multiple pharmacotherapy in the pathogenesis of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1981; 15: 309-313.
5. Chan MK, Zachariah V, Moorhead JF. Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 1981; 19: 625-637.
6. Chan T M, Cheng IKP, Tam SCF. Hyperlipidemia after renal transplantation: Treatment with gemfibrozil. *Nephron* 1994; 67: 317-321.
7. Corpiet JL, Jones PH, Suki WN et al. Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. *JAMA* 1988; 260: 239-241.
8. Disler PB, Goldberg RB, Kohn L, et al. The role of diet in the pathogenesis and control of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1981; 16: 29-34.
9. Grundy SM, Vega L. Fibric acids: Effects on lipids and lipoprotein metabolism. *Am J Med* 1987; 83: 9-20.

10. Keogh A, Doy R, Critchely L, et al. The **effect of food and cholestyramine on the** absorption of cyclosporine in cardiac transplant recipients. *Transplant Proc* 1988; 20: 27-30.
11. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation* 1982; 34: 347-351.
12. Knight RJ, Vathsala A, Schoenberg L, et al. Treatment of hyperlipidemia in renal transplant patients with gemfibrozil and dietary modification. *Transplantation* 1992; 53: 224-225, 1992.
13. Lowrie EG, La/ans JM. **Mocelin** AT. et al. Survival of patients undergoing chronic **hemodialysis and renal** transplantation. *N Engl J Med* 1973 **288**: 863-867.
14. **Ponicelli** C. Barbi GL, **Canaluppi** A, et al. Lipid disorders in renal transplant recipients. *Nephron* 197-8; 20: 189-195.