

Böbrek Nakli Hastalarında Nakil Sonrası Erken Dönemde Sirolimus-Tacrolimus Kombinasyonu Sirolimus-Siklosporin Kombinasyonundan Üstündür mü?

Is Sirolimus-Tacrolimus Combination Superior to Sirolimus-Cyclosporine Combination in Patients with Renal Transplantation During Early Post-Transplantation Stage?

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında erken nakil sonrası dönemde (ilk 3 ay) Sirolimus (SRL)+ Siklosporin (CSA) kombinasyonuna karşı Tacrolimus (TAC) kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışmamıza 2005-2009 yılları arasında merkezimizde canlıdan böbrek nakli yapılmış ve sirolimus bazlı bağışıklık baskılayıcı tedavi kullanan 156 hasta (F/M: 49/107) alındı. Hastalar iki grupta incelendi: Grup 1: TAC+SRL: 57 (%36,5), Grup 2: CSA+SRL: 99 (%63,5). İmmünoresif tedavi protokolü olarak; ilk 5 gün kalsinörin inhibitörleri(KNI)+ Mikofenolik asid (MFA)+ Prednisolone kullanıldı. 6. günde MFA kesilirken SRL başlandı. KNI'leri 2.aydan sonra doz azaltılarak 3.ayda kesildi. 80.günde MFA %25 doz indirimi ile yeniden tedaviye eklendi. 3.aydan sonra tedaviye SRL+ MFA+ Prednisolone olarak devam edildi. Hastaların 3 yıllık verileri ile analizler yapıldı.

BULGULAR: Grupların demografik özellikleri benzerdi. Akut rejeksiyon sıklığı (grup 1-2 sırayla %15,8- %21,2; p:0,480), hasta sağkalımı (%100-%98; p:0,280), greft sağkalımı (%98,2-98%; p:0,698), gecikmiş greft işlevi (%14-%20,2; p:0,334), yeni başlangıçlı nakil sonrası diyabetes mellitus (NSDM) (%14-%8,1; p:0,238) sıklıkları arasında anlamlı farklılık yoktu. Glomerüler filtrasyon hızları (GFH), kreatinin, proteinüri, hemoglobin, albümin, LDL kolesterol, trigliserid ve toplam kolesterol düzeyleri benzer bulundu.

SONUÇ: Çalışmamızda sirolimus ile tacrolimusun erken nakil sonrası dönemde birlikte kullanımı kısa ve uzun vadede siklosporin ile kombinasyona göre etkinlik ve güvenilirlik açısından benzer bulunmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Sirolimus, Tacrolimus, Siklosporin, Böbrek nakli

ABSTRACT

OBJECTIVE: Our aim is to compare efficiency and safety of SRL+Tacrolimus (TAC) combination with that of Sirolimus (SRL) + Cyclosporin (CSA) combination during the early post-transplantation stage (first 3 months).

MATERIAL and METHODS: Between 2005 and 2009, 156 patients (F/M: 49/107) who underwent a renal transplantation from a living donor and who were given sirolimus-based immunosuppressive therapy were enrolled in our study. The patients were examined in two groups: Group 1: TAC+SRL: 57(36,5%), Group 2: CSA+SRL: 99(63,5%). After Month 3, the therapy was continued with SRL+Mycophenolic acid+Prednisolone. Analyses were performed using the 3 year data of the patients.

RESULTS: Demographic data of the groups were similar. The incidences of acute rejection (respectively, 15,8%- 21,2% in group 1 and 2; p:0,480), patient survival (100%-98%; p:0,280), graft survival (98,2%-98%; p:0,698) were not found significantly different. The frequency rate of glomerular filtration rates, proteinuria, serum hemoglobine, albumine and cholesterol levels, post-transplant diabetes mellitus was found to be similar.

CONCLUSION: Concomitant use of sirolimus and tacrolimus during the early post-transplant stage showed similar efficiency and safety in short- and long-term compared to combination with cyclosporine.

KEY WORDS: Sirolimus, Tacrolimus, Cyclosporine, Renal transplantation

Vural Taner YILMAZ¹

Alihan GÜRKAN²

Ayhan DİNÇKAN²

Hüseyin KOÇAK¹

Gültekin SÜLEYMANLAR¹

Fevzi ERSOY¹

1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi : 24.06.2011

Kabul Tarihi : 26.07.2011

Yazışma Adresi:

Vural Taner YILMAZ

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı,

Antalya, Türkiye

Tel : 0 532 401 70 79

E-posta : vuraltanery1@yahoo.com.tr

GİRİŞ

KNI'leri böbrek nakli hastalarındaki bağışıklık baskılayıcı tedavilerin köşetaşlarıdır. Bununla birlikte kronik allogreft nefropati, hipertansiyon, hiperlipidemi ve akut nefrotoksosite gibi önemli yan etkilerinden dolayı yan etkisi daha düşük olan ilaçlar araştırılmıştır.

m-TOR inhibitörleri (m-TORi) bu anlamda nakil uygulamasına girmiş yeni ilaçlardır. Ancak bu ilaçların erken dönemde mikofenolik asit ve steroidle birlikte kullanıldığı rejimlerde yüksek akut rejeksiyon oranları ve greft kayıpları görülmüştür. Bu nedenle m-TORi grubu ilaçlar bağışıklık baskılama etkinliği daha güçlü olan kalsinörin inhibitörleriyle farklı kombinasyon ve sürelerde birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Bu sayede hem kalsinörin inhibitör nefrotoksitesisi azaltılmış, hem de akut rejeksiyon oranlarında düşme sağlanmıştır. Bu rejimin klasik KNI rejimlerine göre hasta ve greft sağkalımının benzer ya da daha iyi olduğu gösterilmiştir (1). m-TORi'leri KNI'lerinin daha düşük doz ve sürede kullanımını sağlamış, etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olmuştur.

Sirolimusun nakil sonrası erken dönemde KNI'leriyle birlikte kullanımının kısa ve uzun dönem sonuçları hakkında yeterli veri yoktur. SRL+TAC ve SRL+CSA kombinasyonunun 1 yıllık sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada GFH'nın TAC grubunda daha iyi, akut rejeksiyon, hasta ve greft sağkalımlarının ise benzer olduğu gösterilmiştir(2). Elite-Symphony çalışmasında TAC'un en etkin ve güvenilir bir bağışıklık baskılayıcı ilaç olduğu gösterilmiştir(3).

Kliniğimizde m-TORi'leri KNI'leriyle farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Bunlardan birisi, çalışmamızda da olduğu gibi; SRL'un ilk 3 ay TAC veya CSA ile kombine edildiği rejimdir. Bu rejim ile ilk 3 aylık dönemde SRL+KNI'lerinin kullanılmasıyla akut rejeksiyon oranının artması engellenmiş (SRL tekli tedavisine göre), KNI nefrotoksitesinden korunulmuş ve idamede KNI'süz bir rejim sayesinde greft kaybının en sık nedeni olan kronik allogreft nefropati gelişmesinin ve bu ilaçların uzun vadede kullanımının neden olabileceği malignitelerin de önüne geçilmiştir.

Çalışmamızda, canlıdan böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil sonrası erken dönemde SRL+TAC kombinasyonunun kısa ve uzun vadede greft işlevleri, rejeksiyon oranları, greft ve hasta sağkalımları ve yan etkiler açısından SRL+CSA kombinasyonuna üstün olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

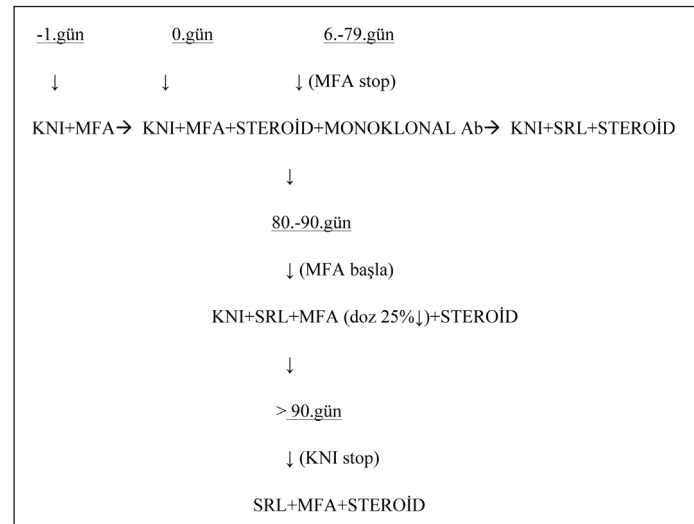
Çalışmamıza 2005-2009 yılları arasında merkezimizde canlıdan böbrek nakli yapılmış, SRL bazlı bağışıklık baskılayıcı tedavi almakta olan tüm hastalar (156 hasta) alındı. Hastaların 49(%31,4)'u kadın, 107(%68,6)'si erkekti. Çalışma geriye dönük olarak hasta verilerinin analizi şeklinde yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba alınan 57(%36,5) hastada SRL+TAC, ikinci gruba alınan 99(%63,5) hastada

SRL+CSA kullanıldı. SRL yara iyileşmesini geciktirici etkisi nedeniyle tedaviye 6.günde eklendi. Protokolde; ilk 5 gün KNI+MFA+Prednisolone kullanıldı, 6.günde MFA kesilerek SRL başlandı. 80.günde MFA %25 doz azaltılarak yeniden tedaviye eklendi 2.ayın bitiminden itibaren KNI dozu azaltılarak 3.ayın sonunda kesildi (Şekil 1). İlaçların hedef serum düzeyleri Tablo I'de verilmiştir.

Her iki grupta da prednisolone ameliyat sonrası dönemde sırasıyla 0.-1.-2.-3.-4.-5. günlerde 1000mg-500mg-250mg-160mg-80mg-40mg kullanılmış ve 6.günden 1.aya kadar 20 mg olarak devam edilmiştir. 1.-2. aylar arasında 17,5 mg, 2.-3. aylar arasında 15 mg, 3.-6. aylar arasında 10 mg, 6.-12. aylar arasında 7,5 mg, 1.yıldan sonra ise 5 mg kullanılmaya devam edilmiştir.

Hastaların izlemiden çıkması, hasta kaybı, greft kaybı, tedaviye uyumsuzluk durumu ve herhangi bir sebeple bağışıklık baskılayıcı tedavinin değiştirilmesi dışlanma ölçütü olarak kabul edildi. Yüksek immünolojik risk grubuna giren hastalar çalışmaya alınmadı (çalışmamızda kullanılan protokol yüksek immünolojik riskli olan hastalarda kullanılmamaktadır).

Siklosporin için 2.saat serum düzeyi kullanıldı. İlaçların hedef serum değerleri Tablo I'de verilmiştir. Sirolimusun hedef serum düzeyleri 3.ay ile 1.yıl arasında 8-12 ng/ml, 1.-3. yıllar arasında 3-8 ng/ml olacak şekilde doz ayarı yapıldı. İndüksiyon tedavisinde kullanılan Basiliximab 20 mg IV olarak 0. ve 4. günlerde yapıldı. Daclizumab 1 mg/kg dozunda 2 hafta arayla



Şekil 1. Bağışıklığı Baskılayıcı tedavi protokolü.

Tablo I: İlaçların hedef serum değerleri (ng/ml).

Postop. Dönem	Sirolimus	Tacrolimus	Siklosporin (C2)
0.-1. ay	4-8	8-10	1250-1350
1.-2. ay	8-10	7-8	350-750
2.-3. ay	8-12	3-7	150-350

Tablo II: Demografik veriler.

Grup		Grup 1	Grup 2	P değeri
Hasta sayıları		57(%36,5)	99(%63,5)	None
Vücut kitle indeksi		23,2±4,5	22,4±3,5	0,145
Yaş		35,2±12,9	34,6±13	0,705
Cins(K/E)	alıcı	22/35	27/72	0,155
	verici	33/24	51/48	
Diyaliz Tipi				None
	Preemptif	11(%19,3)	11(%11,1)	
	Hemodiyaliz	34(%59,6)	67(%67,7)	
	Periton Diyalizi	6(%10,5)	14(%14,1)	
	HD+PD	6(%10,5)	7(%7,1)	
Diyaliz Süresi(ay)		29,7±34,9	25,5±33	
Hepatit				0,436
	HBV	5(%8,8)	7(%7,1)	
	HCV	1(%1,8)	6(%6,1)	
	Yok	51(%89,5)	86(%86,9)	
Missmatch sayıları				
	0	1(%1,8)	8(%8,1)	
	1	2(%3,5)	3(%3)	
	2	17(%29,8)	19(%19,2)	
	3	24(%42,1)	60(%60,6)	
	4	8(%14)	5(%5,1)	
	5	4(%7)	4(%4)	
	6	1(%1,8)	0(%0)	
LCM	Pozitif	6(%10,5)	4(%4)	0,111
	Negatif	51(%89,5)	95(%96)	
Ejeksiyon Fraksiyon oranı		67%±5	%63,8±6,6	0,668
İndüksiyon Tedavisi				
	Yok	0(%0)	1(%1)	
	Daclizumab	4(%7)	20(%20,2)	
	Basiliximab	47(%82,5)	78(%78,8)	
	ATG	6(%10,5)	0(%0)	0,002
Kan grubu(alıcı)	A	24(%42,1)	44(%44,4)	
	B	14(%24,6)	23(%23,2)	
	AB	3(%5,3)	9(%9,1)	
	O	16(%28,1)	23(%23,2)	
Verici yakınlığı	1 ^o	39(%68,4)	71(%71,7)	
	2 ^o	1(%1,8)	1(%1)	
	3 ^o	1(%1,8)	4(%4)	
	Akraba olmayan	16(%28,1)	23(%23,2)	

toplam 5 doz kullanıldı. ATG ile indüksiyon tek doz 9 mg/kg olarak yapıldı.

Hastaların demografik verileri açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo II). Etiyolojisi bilinmeyen kronik böbrek hastalığı (KBH) her iki grupta ilk sırayı alırken, nedeni bilinen hastalarda KBH'nın etiyojisinde birinci grupta hipertansiyon

ve vezikoureteral reflü, ikinci grupta ise glomerülonefrit ve hipertansiyon ilk iki sırayı alıyordu. Diyabetes mellitus, kistik böbrek hastalıkları, böbrek taşı hastalığı ve diğer sebepler ise gruplar arasında benzer oranlardaydı.

Ameliyat sonrası birinci hafta içinde diyaliz gereksiniminin olması, 1.hafta sonunda serum kreatinin düzeyinin 2 mg/dl'nin

üzerinde olması ve 3. gündeki kreatinin düzeyinin ameliyat öncesi değerinin %50'sinden fazla olması gecikmiş greft işlevi göstergeleri olarak kabul edildi.

Çalışmamızda, akut rejeksiyon atakları biyopsi ile kanıtlandı ve Banff sınıflaması kullanıldı. Rejeksiyon tedavisi protokolü olarak; ilk 3 gün 1 gr metilprednizolon ile tedaviye başlanıp gereği halinde süre 5 güne uzatıldı. Bu tedaviye yanıt alınmayan olgularda tedaviye anti-timosit globulin (ATG) ve özellikle erken akut rejeksiyon ve ağır seyirli olgularda plazmaferez eklendi. Yüksek riskli ve ilerleyici seyirli, özellikle de erken dönem olguların bazılarında tedaviye ATG ile başlandı. Rejeksiyon tedavisi sonrası serum kreatinin düzeyi bazal değere düşenler tam yanıtı, %50-75 oranında düşüş sağlananlar ise kısmi yanıtı olarak kabul edildi. Erken dönem rejeksiyon geçiren olguların bir kısmında rejeksiyon tedavisi sonrası SRL kesilerek tedaviye tam doz KNI'leriyle devam edildi.

NSDM tanısı 2003 ADA kriterlerine göre konuldu (4). Hastaların laboratuvar verileri ameliyat öncesi, taburcu, 1.ay, 6.ay, 1.-2.-3. yıl olarak kaydedildi. Glomeruler filtrasyon hızları MDRD ve cockcroft-gault formülüne göre hesaplandı. Proteinüriler 24 saatlik idrarda hesaplandı. Açlık kan şekeri ve serum lipid düzeylerine 8 saatlik açlıktan sonra bakıldı.

Hasta kaybı aynı zamanda greft kaybı olarak da kaydedildi. 2. grupta ölen iki hasta ölüm tarihinden sonra, ilk 3 ay içerisinde ağır seyirli rejeksiyon atağı nedeniyle bağışıklık baskılayıcı tedavi protokolü değiştirilen 1. grupta 2 hasta ve 2. grupta da 9 hasta, 2. grupta proteinüri nedeniyle tedavisi değiştirilmiş olan 3 hasta ve 7. ayda fokal segmental glomerüloskleroz nüksü nedeniyle greft kaybı olan 1. gruptan bir hasta bu tarihlerden sonra çalışma dışı bırakıldı. Özet olarak iki hasta ölüm, bir hasta greft kaybı, 11 hasta erken akut rejeksiyon ve 3 hasta ise proteinüri nedeniyle ilaç protokolü değiştirildiği için, toplamda 17 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların çalışma dışı bırakıldıktan sonraki verileri analizlere dahil edilmedi. Hasta verilerine izlem dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından ulaşıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 15.0 for Windows ve Medcalc10.4.0 programları ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma ve kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Student-t testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Tüm hipotezler çift yönlü olarak kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi. Hasta ve greft sağkalımları Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ve log-rank testi kullanılarak hesaplandı ve karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri benzerdi. Biyopsi kanıtlı akut rejeksiyon atakları açısından yapılan değerlendirmede; 1. akut hücresel rejeksiyon oranının grup 1-2 olarak sırayla %15,8-%21,2 olduğu ancak aradaki farkın istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı görüldü(p:0,480). Rejeksiyon tedavisinde steroid ve ATG kullanma oranları arasında fark yokken, tedaviye yanıt oranları da benzerdi. 1. grupta 2. ve 3. rejeksiyon atağı geçiren hasta yokken, 2. grupta iki hastada ikinci rejeksiyon atağı, bir hastada 3. rejeksiyon atağı görüldü. Toplam rejeksiyon atakları açısından yapılan değerlendirmede oranların sırayla %15,8 ve %24,2 olduğu ve aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü(p:0,213). ATG kullanma oranının %10,5-%0 ile TAC grubunda daha fazla ve aradaki farkın anlamlı olduğu saptandı(p: 0,002). Tüm rejeksiyon ataklarının (2. gruptaki bir hastada 7. ayda olan 2. rejeksiyon atağı hariç) ilk 3 ay içerisinde geliştiği görüldü. SRL+MMF+Steroid kullanıldığı dönemde sadece bir akut rejeksiyon atağının gelişmiş olması idame tedavide SRL bazlı tedavinin akut rejeksiyon açısından oldukça güvenilir olduğuna işaret etmiştir.

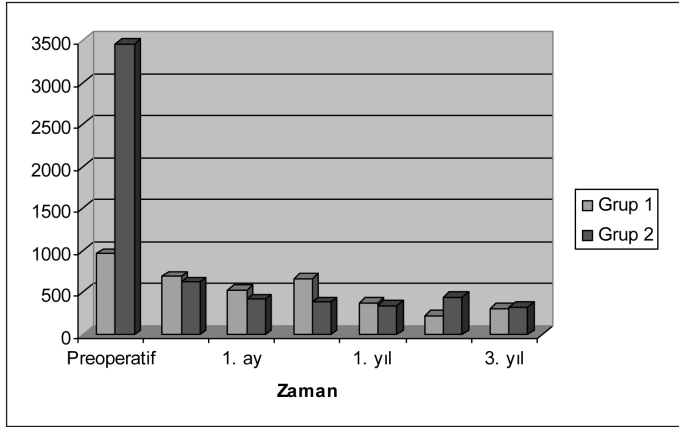
Hasta ve greft sağkalımının (3 yıllık) gruplar arasında benzer olduğu görüldü(grup 1-2 sırayla, hasta sağkalımı %100-%97, greft sağkalımı %98-%97). 2. gruptaki hasta kayıpları miyokart infarktüsü ve beyin kanamasına bağlıydı.

Serum kreatinin değerleri açısından yapılan değerlendirmede; sadece 1. aydaki kreatinin düzeyinin TAC grubunda daha düşük olduğu (0,022) ancak 1.-3. yıl değerleri arasında fark olmadığı görüldü. Glomeruler filtrasyon hızlarına göre yapılan değerlendirmede; Cockcroft gault formülüne göre hesaplama yapıldığında sadece 1. aydaki değerlerin TAC grubunda daha yüksek olduğu, 1.-3. yıl değerlerin benzer olduğu görüldü (Tablo III). MDRD formülüne göre hesaplandığında ise gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı saptandı. 24 saat idrar toplatılarak hesaplanan proteinüri açısından gruplar arasında kısa ve uzun vadede anlamlı farklılık olmadığı görüldü(Şekil 2). Gruplar arasında serum hemoglobin, albumin, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptandı.

Ameliyat sonrası plazmaferez TAC grubunda 2 (%3,5) hastada, CSA grubunda ise 7(%7,1) hastada yapılmış ve aradaki

Tablo III: Cockcroft-Gault formülüne GFH [ortalama±standart sapma (sd)].

Gösterge	Grup 1	Grup 2	P değeri
Ameliyat öncesi	12,7±0,7	9,9±3,3	0,315
Taburcu	56,4±5	72,6±2,5	0,06
1. ay	69±8,8	66±2,2	0,04
6. ay	67±3	72±2,5	0,615
1. yıl	73,2±1,6	74,7±2,3	0,532
2. yıl	64±1	75,7±2,6	0,755
3. yıl	81,8±1,7	73±2,3	0,814



Şekil 2. Gruplar arasında proteinürilerin karşılaştırılması.

farkın anlamlı olmadığı görülmüştür (p:0,296). Ameliyat sonrası hemodiyaliz gereksinimi sadece TAC grubunda gecikmiş greft işlevi olan bir hastada gerekli olmuştur. Gecikmiş greft işlevi grup 1-2 sırayla 8 (%14) / 20 (%20,2) hastada görülmüş ve aradaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p:0,334). Ameliyat sonrası tümör ve sitomegalovirüs enfeksiyonu her iki grupta da görülmedi. Yeni başlangıçlı diyabetes mellitus grup 1-2 sırayla 8 (%14) / 8 (%8,1) hastada gelişmiş olup aradaki farkın anlamlı olmadığı görüldü. Kan şekeri düzenlenmesinin benzer oranlarda kullanılan hipoglisemik ilaçlarla sağlandığı görüldü. Lenfosel gelişimi, yineleyen üriner sistem enfeksiyonları, yara yeri enfeksiyonu ve ödem gelişme oranlarının gruplar arasında benzer olduğu saptandı (Tablo IV).

İmmünorespresif tedavi; 1.grupta 2 hastada erken akut rejeksiyon, 2.grupta ise 9 hastada erken akut rejeksiyon ve 3 hastada ise >800mg/gün proteinürü nedeniyle değiştirilmiş ve bu hastalar bu dönemden sonra çalışma dışı bırakılmıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda böbrek nakli sonrası ilk 3 aylık dönemde sirolimusun tacrolimus veya siklosporin ile birlikte kullanıldığı rejimlerin etkinlik ve güvenilirliğinin benzer olduğu gösterilmiştir. İndüksiyon tedavisi alan canlı vericili böbrek nakli hastalarında nakil sonrası ilk 5 gün KNI+MFA+Pred ile başlayıp, 5 gün-3 ay arasında KNI+SRL+Pred ile devam edip, 3. aydan sonra KNI'nin tamamen kesilerek SRL+MFA+Pred ile devam edilmesi, kabul edilebilir oranlarda akut rejeksiyon, ve oldukça iyi bir hasta ve greft sağkalımı sağlamıştır. İlk 3 ay içerisinde kullanılan KNI tipi (ister TAC veya ister CSA olsun) sonlanım noktaları üzerine anlamlı bir farklılık yaratmamıştır.

Canlı vericili ve düşük immünolojik riskli böbrek nakli hastalarda tercih ettiğimiz bu protokol karmaşık gibi görünmekle birlikte kliniğimizde sıklıkla kullanılmakta ve çok olumlu sonuçlar alınmaktadır. Tüm dünyada m-TOR'i'leri giderek daha çok kullanılmakta ve çok farklı uygulama şekilleriyle nakil pratiğindeki yerini almaktadır. Sadece klinimize özgü olan bu kullanım şekli ile; KNI'lerinin akut ve kronik yan etkilerinden mümkün olan en kısa sürede kaçınılmakta, özellikle kronik rejeksiyonun önemli sebeplerinden olan kronik KNI nefrotoksitesininin, diğer taraftan erken ameliyat sonrası dönemde tek başına SRL kullanılan rejimlerdeki artmış

Tablo IV: Komplikasyonlar.

Göstergeler	Grup 1	Grup 2	P değeri
Sitomegalovirüs enfeksiyonu	0	0	Fark yok
Graft kaybı	1(%1,8)	2(%2)	0,698
Hasta kaybı	0	2(%2)	0,280
Plazmaferez(ameliyat sonrası)	2(%3,5)	7(%7,1)	0,296
Ameliyat sonrası Diyaliz	1(%1,8)	0(%0)	Fark yok
Gecikmiş greft işlevi	8(%14)	20(%20,2)	0,334
Nakil sonrası diyabetes mellitus	8(%14)	8(%8,1)	0,238
Anti-diabetik tedavi	İnsülin	2(%2)	0,062
	OAD	5(%5,1)	0,286
	Diyet	1(%1)	
Nakil sonrası tümör	0	0	Fark yok
Lenfosel	1(%1,8)	5(%5,1)	0,085
Yineleyen idrar yolu enfeksiyonu	4(%7,1)	1(%1)	0,06
Yara yeri enfeksiyonu	1(%0,7)	1(%1,8)	0,999
Ödem	0	1(%1)	Fark yok

rejeksiyon sıklığının da önüne geçilmektedir. Bu protokolün uygulanmasındaki en önemli sorun SRL'a bağlı KNI ilaç düzeylerinin toksik düzeylere çıkma oranının klasik KNI protokolüne göre daha fazla olmasıdır. Bu sorunun önüne ise sıkı ilaç düzeyi gözlemi yapılarak geçilmektedir.

m-TOR inhibitörleriyle ilgili yapılan çalışmalar genelde; idame tedavide KNI'den SRL'a dönüşüm ya da kronik allogreft nefropatili(KAN) uygun hastalarda idame tedavide SRL'a geçiş şeklindedir. CONVERT çalışmasında KNI kullanan böbrek nakli hastalarında idame tedavide SRL'a geçilen grupta KNI'lerine devam edilen gruba göre 24 aylık izlem sonunda; greft işlevlerinin daha iyi, akut rejeksiyon oranları, hasta ve greft sağkalımının benzer olduğu ancak SRL grubunda proteinürinin daha fazla olduğu gösterildi (5). Başka bir çalışmada KNI kullanımının uzun süreçte nefrotoksisite ve KAN'ye neden olduğu, doz azaltımının sadece bu süreci yavaşlattığı gösterildi. Bu nedenle henüz böbrek hasarı gelişmeden m-TORi'ne dönüşümün önemi vurgulanmıştır (6). Aynı zamanda nakil sonrası erken dönemde steroidin kesildiği rejimlerde de idame tedavide SRL'a dönüşümün; etkin ve güvenilir olduğu, rejeksiyon oranlarının benzer olduğu, greft işlevlerinin bozulmadığı hatta daha iyi olduğu gösterildi (7,8).

KAN'nin greft kaybının en önemli nedenlerinden olduğu, KNI nefrotoksisitesinin ise KAN'nin önemli sebeplerinden olduğu bilinmektedir. İdame tedavide SRL'a dönüşümün greft işlevlerini iyileştirdiği ve böbrek koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında böbrek nakli sonrası 6-12 aydan sonra SRL'a dönüşüm önerilmektedir (9). 1047 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada idame tedavide SRL'a geçilen olgularda akut rejeksiyon oranlarının arttığı, greft işlevlerinin daha iyi olduğu ve hipertansiyon sıklığının azaldığı, KAN gelişme oranının düştüğü gösterildi (10). SRL+CSA birlikte kullanıldığında farmakoknetik etkileşim sonucu CSA düzeyinin artarak nefrotoksisiteye neden olduğu vurgulandı (11). Birçok çalışmadan çıkarılan sonuçlara göre hazırlanan klavuzda; KNI'süz SRL'un böbrek nakli hastalarında başarıyla kullanılabilmesi, ancak yüksek riskli olgularda artmış komplikasyon ve rejeksiyon riski nedeniyle SRL'un ilk 2-4 ay KNI'leriyle kombine kullanılması önerilmektedir (12).

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızda nakil sonrası ilk 3 ay KNI+SRL birlikte kullanılmış, idame tedaviye SRL+MFA+Steroid ile devam edilmiştir. Çalışmamızda, temel olarak SRL+TAC ve SRL+CSA kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliği incelenmiştir. Tacrolimusun diğer bağışıklık baskılayıcılara göre daha güçlü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle TAC+SRL kombinasyonunda özellikle rejeksiyon oranlarının daha düşük olacağı, hasta ve greft sağkalımı açısından daha üstün olacağını düşünerek bu çalışmayı yaptık. Klinik uygulamalarımızda özellikle yüksek riskli olgularda TAC bazlı bağışıklık baskılayıcı protokol tercih etmekteyiz. Bu çalışmada aynı zamanda bu tercihimizin güvenilirliğini test etmeyi de amaçladık. Çalışma sonucunda akut rejeksiyon

oranlarının, hasta ve greft sağkalımının gruplar arasında benzer olduğu görüldü.

Sirolimusun farklı etki mekanizmaları vardır. Kalsinörin inhibisyonunun yanında proinflamatuvar sitokinleri de inhibe eder. Hücre döngüsünün son evresinde sitokine bağlı sinyal iletim yolunu inhibe ederek IL-2 ve IL-4 aracılı T lenfosit çoğalmasını inhibe ederler. Ayrıca deneysel çalışmalarda koroner anjiyoplasti modellerinde myointimal çoğalmayı önlediği de gösterilmiştir(13). Sirolimusun CSA ile kombinasyonunda sinerjistik etki göstererek akut rejeksiyon oranını azalttığı, hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda ise nefrotoksik olmamakla birlikte CSA nefrotoksisitesini arttırdığı gösterilmiştir (14). Özellikle nefrotoksik olmaması ve myointimal çoğalmayı önlemesi nedeniyle SRL bazlı tedavi KAN sıklığını azaltmıştır. Nitekim çalışmamızda 3 yılın sonunda TAC grubunda KAN gelişmezken, CSA grubunda ise sadece bir hastada KAN gelişmiştir. Dolayısıyla çalışmamız SRL hakkındaki bu bilgiyi desteklemiş ayrıca KAN sıklığı açısından TAC ile kombinasyonun CSA'le kombinasyondan üstün olmadığını da göstermiştir.

Proteinürisi olan KAN'li hastalarda KNI'lerinden SRL'a geçildiğinde proteinürinin belirgin olarak arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (15,16). De novo proteinüri gelişme oranının %30'a kadar çıkabileceği, nefrotik düzeyde olabileceği de gösterilmiştir(13,17). SRL proteinüri ilişkisi ile ilgili çalışmalar sonucunda; proteinürisi <800 mg/g olan KAN'li hastalarda sirolimusa dönüşümün önemli getirilerinin olduğu, ancak >800 mg/g proteinürisi olanlarda böbrek hasarını artırarak sağkalımı azaltması nedeniyle önerilmemektedir (17). Çalışmamızda, ameliyat öncesi proteinürisi olan hastalarda ameliyat sonrası proteinürinin belirgin olarak azaldığı görüldü. 3 yıllık izlem sonucunda sadece 2. grupta 3 hastada anlamlı proteinüri nedeniyle SRL kesilmiştir. Sonuçlarımız ameliyat öncesi proteinürisi olan hastalarda SRL'un güvenle kullanılabileceğini, ancak belli aralıklarla proteinüri takibinin yapılması gerektiğini ve gruplar arasında bu açıdan fark olmadığını göstermiştir.

50 böbrek nakli hastasında yapılan bir çalışmada 1.yıldan sonra TAC'dan SRL'a dönüşüm yapılmış ve 6.yıl sonunda hasta ve greft sağkalımının %82-%72 olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda 3.yıl sonunda hasta ve greft sağkalımı; 1.grupta %100-%98,2, 2.grupta ise %98-%98 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar varolan tedavi düzenimizin greft ve hasta sağkalımı açısından güvenilir olduğunu göstermiştir.

1. yıldan sonra tedavinin TAC'dan SRL'a geçildiği bir çalışmada rejeksiyon oranları SRL ve TAC kolunda sırayla %21- %15(p:0,2) olarak tespit edilmiştir (8). Çalışmamızda, TAC kolunda akut rejeksiyon oranı %15,8'dir. Dolayısıyla çalışmamızda daha kısa süre TAC kullanılmasına karşın daha düşük rejeksiyon oranı elde edilmiştir. Aynı zamanda TAC daha erken dönemde kesildiği için KNI nefrotoksisitesinden daha iyi korunulmuştur. Bu sonuçla KNI+SRL kombine rejimlerde KNI'lerinin erken kesilmesinin daha üstün olacağı söylenebilir.

Çalışmamızda akut rejeksiyon oranları, rejeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve tedaviye yanıtı açısından gruplar arasında farklılık olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla erken dönemde TAC ile kombinasyonun hasta ve greft sağkalımı, akut rejeksiyon oranları açısından CSA ile olan kombinasyona üstün olmadığı söylenebilir. Çalışmamızı rejeksiyonun geliştiği nakil sonrası süre açısından incelediğimizde; 1.rejeksiyon ataklarının her iki grupta da ilk 3 ay içerisinde geliştiği, 1. grupta 2. yada 3. rejeksiyon atağı geçiren hasta olmadığı, 2. grupta bir hastanın yine ilk 3 ay içerisinde 2. ve 3. rejeksiyon ataklarını geçirdiği, diğerinin ise 7.ayda 2. rejeksiyon atağını geçirdiği saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda SRL bazlı tedaviye geçildikten sonra sadece 1 hastada 2.rejeksiyon atağı görülmüştür. Bu sonuç idame tedavide SRL+MFA+Prednizolon tedavisinin etkin ve özellikle rejeksiyon açısından güvenilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca SRL bazlı tedaviye geçişte rejeksiyon oranının artabileceği endişesini de bir miktar ortadan kaldırmıştır.

TAC kullanımına bağlı özellikle erken dönemde NSDM gelişme riski CSA'dan yüksektir (18-19). Çalışmamızda, NSDM oranının gruplar arasında benzer olduğu görüldü. TAC, NSDM ilişkisi doz bağımlıdır. Bu sonucun TAC'un kısa süre ve klasik rejimlerden daha düşük dozda kullanımıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Gruplar arasındaki benzer NSDM sıklığı TAC grubu açısından üstünlük olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca TAC+SRL grubunda insülin kullanma oranının daha yüksek olduğu ancak bunun anlamlı düzeye ulaşmadığı görülmüştür (p: 0,062). Bu sonuç TAC kullanımıyla ilişkili DM'de kan şekeri düzenlenmesinin daha zor olacağını göstermiştir.

Çalışmamızda ayrıca CMV enfeksiyonu, lenfösel, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, nakil sonrası malignite, yara yeri enfeksiyonu ve ödem gelişimi oranlarının oldukça düşük olduğu ve gruplar arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla ameliyat öncesi bağışıklığı baskılayıcı ilaç tercihi yaparken olası komplikasyon potansiyellerinin tercihi etkilememesi gerektiği düşünülmüştür.

Birçok çalışmada idame tedavide (genellikle>1yıl) SRL'a geçilen hastalarda GFH'nin arttığı gösterilmiştir. Çalışmamızda her iki grupta da GFH'nin anlamlı oranda arttığı ve genelde 6.aydan sonra benzer değerlerde kaldığı görülmüştür. Sadece Cockcroft-gault formülü ile hesaplanan 1.ay GFH TAC grubunda daha yüksek bulunmuştur (p:0,04). Düşük doz TAC+MFA+Prednizolon kombinasyonunun greft işlevleri açısından en iyi rejim olduğu gösterilmiş olsada; bu değerlendirmenin erken nakil sonrası dönemde (ilk 3 ay) SRL ile kombine kullanılan rejimlerde (çalışmamızda olduğu gibi) geçerli olmadığını çalışmamız sonuçlarıyla söyleyebiliriz. Çalışmamız, ilk 3 ay KNI+SRL bazlı tedavinin greft işlevleri açısından etkin ve güvenilir olduğunu ancak TAC ile kombinasyonun CSA ile olan kombinasyondan üstün olmadığını göstermiştir.

Çalışmamız, greft işlev ve sağkalımı açısından oldukça önemli öngördürücü değeri olan serum albümin ve hemoglobin

düzeyleri açısından gruplar arasında fark olmadığını göstermiştir. Serum hemoglobin düzeyinin ilk 1 ay düşük olduğu, 1. aydan itibaren yükselmeye başladığı ve 6. aydan sonra benzer değerlerde seyrettiği görüldü. Erken dönem aneminin uzun süreçte greft fonksiyonları açısından önemli olduğu göz önüne alındığında sonuçlarımıza göre özellikle ilk 1 aylık süreçte anemi açısından dikkatli olunması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda, gecikmiş greft işlevi(GGF) oranının 1. grupta daha düşük olmakla birlikte (sırayla %14-%20,2) aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve GGF gelişmesindeki temel nedenin erken dönem akut rejeksiyon atakları olduğu görülmüştür. Sonuçta çalışmamızda GGF bakımından takrolimus ile kombinasyonun siklosporinle olan kombinasyondan üstün olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda; böbrek nakli hastalarında nakil sonrası erken dönemde (ilk 3 ay) SRL'un TAC ile kombinasyonu ve sonrasında SRL+MFA+Prednizolon ile idame tedavinin hasta sağkalımı, greft sağkalımı ve akut rejeksiyon açısından CSA kombinasyonundan üstün olmadığını gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gonwa TA, Hricik DE, Brinker K, Grinyo JM, Schena FP; Sirolimus Renal Function Study Group: Improved renal function in sirolimus-treated renal transplant patients after early cyclosporine elimination. *Transplantation* 2002; 74 (11): 1560-1567
2. Oberbauer R, Kreis H, Johnson RW, Mota A, Claesson K, Ruiz JC, Wilczek H, Jamieson N, Henriques AC, Paczek L, Chapman J, Burke JT; Rapamune Maintenance Regimen Study Group: Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study. *Transplantation* 2003; 76 (2): 364-370
3. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, Margreiter R, Hugo C, Grinyó JM, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran PF; ELITE-Symphony Study: Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357 (25): 2562-2575
4. American Diabetes Association: Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of the diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 5-20
5. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, Racusen L, Polinsky MS, Goldberg-Alberts R, Li H, Scarola J, Neylan JF; Sirolimus CONVERT Trial Study Group: Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87 (2): 233-242
6. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G: Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: Focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008; 22 (1): 1-15

7. Egbuna OI, Davis RB, Chudinski R, Pavlakis M, Rogers C, Molakatala P, Johnson SR, Karp S, Monaco AP, Tang H, Hanto DW, Mandelbrot DA: Outcomes with conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus after renal transplantation in the context of steroid withdrawal or steroid continuation. *Transplantation* 2009; 88 (5): 684-692
8. Chhabra D, Grafals M, Cabral B, Leventhal J, Parker M, Gallon L: Late conversion of tacrolimus to sirolimus in a prednisone-free immunosuppression regimen in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2010; 24 (2): 199-206
9. Cardinal H, Froidure A, Dandavino R, Daloz P, Hébert MJ, Colette S, Boucher A: Conversion From Calcineurin Inhibitors to Sirolimus in Kidney Transplant Recipients: A Retrospective Cohort Study. *Transplant Proc* 2009; 41: 3308-3310
10. Mulay AV, Hussain N, Fergusson D, Knoll GA: Calcineurin Inhibitor Withdrawal from Sirolimus-Based Therapy in Kidney Transplantation: A Systematic Review of Randomized Trials. *Am J Transplant* 2005; 5: 1748-1756
11. Podder H, Stepkowski SM, Napoli KL, Clark J, Verani RR, Chou TC, Kahan BD: Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1059-1071
12. Flechner SM: Sirolimus in transplantation indications and practical guidelines: De novo sirolimus based therapy without calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2009; 87 (8): 1-6
13. Burke SE, Lubbers NL, Chen YW, Hsieh GC, Mollison KW, Luly JR, Wegner CD: Neointimal formation after balloon-induced vascular injury in Yucatan minipigs is reduced by oral rapamycin. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33 (6): 829- 834
14. Andoh TF, Lindsley J, Franceschini N, Bennett WM: Synergistic effects of cyclosporine and rapamycin in a chronic nephrotoxicity model. *Transplantation* 1996; 62: 311- 315
15. Butani L: Investigation of pediatric renal transplant recipients with heavy proteinuria after sirolimus rescue. *Transplantation* 2004; 78: 1362-1366
16. Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C: Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 2005; 80: 1198- 1203
17. Diekmann F, Budde K, Oppenheimer F, Fritsche L, Neumayer HH, Campistol JM: Predictors of success in conversion from calcineurin inhibitor to sirolimus in chronic allograft dysfunction. *Am J Transplant* 2004; 4: 1869-1875
18. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S, Ojo AO: Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus tacrolimus in the late posttransplant period. *Am J Transplant* 2008; 8: 1871-1877
19. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N; DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C Monitoring Versus Tacrolimus) Investigators: Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus. *Am J Transplant* 2007; 7: 1506-1514