

SİKLOSPORİN KULLANAN RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA ANTİHIPERTANSİF TEDAVİ

TREATMENT OF HYPERTENSIVE RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS ON CYCLOSPORINE THERAPY

Soner Duman, Ercan Ok, Göktuğ Önder, Hüseyin Töz, Mehmet Özkahya,
Ali Çelik, Gülay Aşçı, Gürhun Atabay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Bu çalışmada, siklosporin (CsA) kullanan hipertansif renal transplant alıcılarında (RTA); anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ), kalsiyum kanal blokeri (KKB) ve diüretik (D) tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması; ADEİ'lerine yanıtı değerlendirmede kaptopril testi (KT)'nin belirleyici olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Tuz kısıtlamasını takiben hipertansif kalan 30 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar CsA kullanıyorlardı, transplant renal arter stenozu ve nativ nefrektomi yoktu ve son altı aydır stabil greft fonksiyonuna sahiplerdi.

KT sonrasında, tüm hastalara enalapril (Ena) (10 mg/gün, iki hafta), isradipine (Isr) (5 mg/gün 4 hafta) ve klortalidon (Ktl) (25 mg/gün 4 hafta) sırasıyla verildi. Tek ilaçla normotansiyon sağlanamayan olgulara (ortalama arter basıncı < 105 mmHg) Ena ve Ktl birlikte verildi.

Yirmi yedi hasta çalışmayı tamamladı. Oral 50 mg kaptoprili takiben diyastolik kan basıncında 10 mmHg düşüş saptanan 16 olgu KT pozitif olarak değerlendirildi. Ena ile normotansiyon KT pozitif olanlarda % 43 olmasına karşın; KT negatif olanlarda % 27 bulundu.

Normotansiyon sağlama oranları Ena'da % 37, Isr'de % 37 ve Ktl ile % 30 idi. Monoterapiye dirençli 11 hastanın yedisinde kombinasyon tedavisi ile normotansiyon sağlandı.

CsA ile tedavi edilen RTA'nda, hipertansiyon tedavisinde diüretikler, ADEİ ve KKB'leri parsiyel yarar sağlamaktadırlar. Ena ve Ktl kombinasyonu dirençli vakalarda etkin ve emniyetli bir kombinasyondur.

Anahtar kelimeler : Anti-hipertansif tedavi, siklosporin, renal transplantasyon

ABSTRACT

In this study, we compared the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and diuretics in the same group of renal transplant recipients with hypertension. In addition, it was determined whether a simplified captopril test could predict the response to angiotensin converting enzyme inhibitors.

Thirty patients who were hypertensive while on salt restricted diet were taken into the study. All of them had stable graft function for at least 6 months, without transplant renal artery stenosis and native nephrectomy, and used immunosuppressive regimens including cyclosporine.

After a captopril test, enalapril (10 mg/day for 2 weeks), isradipine (5 mg/day for 4 weeks), and chlorthalidone (25 mg/day for 4 weeks) were given to each patient sequentially. The patients whose blood pressure did not become normal (mean arterial pressure < 105 mmHg) with monotherapy were treated by the combination of enalapril and chlorthalidone.

Twenty seven patients completed the study. After an oral dose of 50 mg of captopril, a decrease of more than 10 mmHg in diastolic blood pressure occurred in 16 of the 27 patients (positive captopril test). Blood pressure was normalised with enalapril in 43% of patients with positive captopril test while in 27% patients with negative captopril test. The percentage of patients in whom blood pressure became normal was 37, 37, 30 % respectively by enalapril, isradipine, chlorthalidone. In 7 of 11 patients with resistant hypertension to monotherapy, the target mean arterial pressure was reached by the combination of enalapril and chlorthalidone.

Diuretics, calcium channel blockers and converting enzyme inhibitors corrected blood pressure only partially in cyclosporine-treated patients with post renal transplantation hypertension. Combination therapy of enalapril and chlorthalidone was necessary in 40% of patients and the combination proved to be safe and effective.

Key Words : Antihypertensive treatment, cyclosporine, kidney transplantation

GİRİŞ

Diyaliz hastalarında hipertansiyonun temel nedeni volüm retansiyonudur. Renal transplantasyon sonrasında hipertansiyonun düzelmesi beklenir. Fakat beklenenin aksine, transplant sonrası görülen hipertansiyon (PTxH) sıklığı %50'nin üzerindedir. PTxH hasta ve greft sağkalımını kötü etkilemektedir.

Siklosporin öncesi dönemde, PTxH hastalarda renal allogreftte vasküler dirençte artış olduğu bildirilmektedir. Tuz kısıtlamasına yanıt vermeyen bu tip hipertansiyonda ADEİ'leri kan basıncını düşürmekte ve renal kan akımını arttırmaktadırlar (1). Bu bulgu, nativ böbrek kaynaklı renin salınımı artışının önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

CsA kullanıma girdikten sonra, Curtis ve ark PTxH'nun doğasının renin bağımlı bir doğadan, volüm bağımlı bir doğaya değiştiğini bildirdiler (2). Bu hastaların ADEİ ile karşılaştırıldığında, tuz kısıtlamasına daha iyi yanıt verdiğini saptamışlardır (3,4).

Bu çalışmada, biz ilk kez CsA ile tedavi edilen PTxH'lu hastalarda renin bağımlı hipertansiyon oranını ve bu hastaların KT ile belirlenip belirlenemeyeceğini, sonrasında da ADEİ, KKB ve diüretiklerin PTxH tedavisindeki etkinliklerini araştırdık. Monoterapiye yanıt vermeyen olgular, ADEİ ve diüretik kombinasyonu ile tedavi edildiler.

MATERYAL VE METOD

Poliklinik izleminde olan renal transplant hastalarımızdan, transplant süresi altı aydan fazla olan, antihipertansif ilaç kullanan, stabil greft fonksiyonuna sahip (kreatinin düzeyi <2.0 mg/dL), transplant renal arter stenozu bulunmayan ve nativ nefrektomi uygulanmamış 50 hasta rastgele seçildi.

Tüm antihipertansif tedaviler kesildi ve tuz kısıtlaması (6 gr/gün) uygulandı. Bir hafta sonra, ortalama arter basıncı (OAB) < 105 mmHg olan 20 hastada ilaç tedavisinin gerekmediğine karar verildi. Kalan 30 hasta (8 kadın) çalışmaya alındı.

Yaş ortalaması 34±11 yıl (19 - 63), ortalama transplant süresi 36±27 aydı (6-145). Olguların ikisi hariç tümü canlı akraba vericili renal transplant hastasıydı. Olguların 21'inde transplant öncesinde de hipertansiyon vardı.

Olguların primer hastalıklarına göre dağılımı, glomerulonefrit (n:12), reflü nefropati (n:3), obstruktif nefropati (n:2), amiloidoz (n: 1), adult polikistik böbrek hastalığı (n:1), hipertansif nefropati (n:1), hemolitik üremik sendromdu (n:1). Kalan dokuz hastanın primer böbrek hastalığı bilinmemekteydi.

Kan basıncı her vizitte aynı kişi tarafından üç kez ölçüldü. Son iki ölçümün ortalaması değerlendirmeye alındı. OAB (diastolik KB + nabız basıncı)/3 formülü ile hesaplandı. Kardiyotorasik oran (KTO) telekardiyografiden hesaplandı.

Kaptopril Testi (KT): KB ölçümü sessiz bir odada, aç karnına, 10 dakikalık aralıklarla 50 mg oral kaptopril verilmeden bir saat önce ve iki saat sonrasında ölçüldü. OAB'nda 10 mmHg'lık düşüş pozitif KT olarak değerlendirildi.

Ekokardiyografi: Volüm durumunu yansıtan en önemli parametre olan sol atriyum çapı (SA) aynı kardiyolog tarafından Toshiba Sonolayer - S model SSH-17A cihazı ile ölçüldü ve vücut yüzey alanı ile düzeltildi.

Tedavi protokolü: Antihipertansif almayan ve iki haftalık tuz kısıtlaması sonrasında hipertansif kalan 30 hastaya ilk önce KT yapıldı. KT'ne yanıtı bakılmaksızın önce enalapril (Ena) 2x5mg/gün iki hafta süreyle verildi. Sonrasında dört hafta boyunca 5 mg/gün isradipine (Isr); ardından da 25 mg/gün klortalidon (Kit) yine dört hafta boyunca verildi. Her üç tedavi ile hedef OKB'na (<105 mmHg) ulaşılamayan hastalara Ena ve Kit birlikte verildi. Farklı ilaç tedavileri arasında herhangi bir bekleme periyodu uygulanmadı.

Her klinik vizitte, (-1,0, 2, 6, 10. haftalarda), KB aynı kişi tarafından üç kez 15'er dakikalık aralarla ölçüldü. İstatistiksel analizler için Fisher exact testi ve student's t test kullanıldı, p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu:

Test dozunda kaptopril (50 mg) sonrası OAB düşüşü ortalama 11±7 mmHg bulundu. KT 16 hastada pozitif bulundu. Bu hastaların sekizinde, iki haftalık Ena tedavisi sonrasında normotansiyon sağlandı (OAB<105 mmHg). Bu hastalarda OAB 126±12 mmHg'dan 115±15mmHg'ya düştü.

Ena'ya yanıt ile KT sonuçlarının karşılaştırması:

Kaptoprile yanıt ile Ena arasında paralel bir ilişki saptanmadı. KT negatif hastaların %27' sinde normotansiyon sağlanırken; KT pozitif olanların %43'ünde normotansiyon sağlandı. KT sonrasında normotansiyon sağlanan olguların % 75'inde 2 haftalık Ena tedavisi sonrasında normotansiyon sağlandı.

Ena'ya yanıt ile diğer parametrelerin karşılaştırılması:

Ena'ya yanıt veren grupta (Grup I, OAB<105 mmHg) bazal OAB (117±12'ye karşın 128±13 mmHg)

ve SA (141'ya karşın 161 mm/m²) çapı yanıt vermeyen gruba (grup II, MAP 105 mmHg) göre daha düşüktü. Serum kreatinin, KTO ve CsA düzeyi her iki grupta benzerdi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Enalapril'e yanıt veren (grup I) ve vermeyen (grup II) hastalara ait veriler.

	Bazal OABa (mmHg)	Kreatinin (mg/dL)	KTO (%)	SA" (mm/m ²)	CsA dozu (mg/kg/gün)
Grup I (n:10)	119 ±12	1.51±0.2	45±4	14±1	3.1 ±0.7
Grup II (n:17)	128 ± 13	1.42 ± 0.3	46±6	16±1	3.5 ±0.6

• Grup I ve II p<0.05

Monoterapilere yanıtın değerlendirilmesi:

Yirmi yedi hasta çalışmayı tamamladı. Yan etki nedeni ile ilaç bırakımı olguların hiç birinde gözlenmedi. Kan basıncı, her üç ilaç ile benzer derecede anlamlı şekilde düştü (**Tablo 2**). Her üç ilaç da hastaların yaklaşık üçte birinde normal OAB düzeyi sağladı.

Tablo 2: Siklosporin ile tedavi gören 27 hastada antihipertansiflerin (Ena, Isr and Ktl) etkisi.

	Bazal	Ena	Isr	Ktl
OAB (mmHg)	126*12	115±15	108±10	110+12
% normotansif hasta oranı	-	37	37	30
Kreatinin (mg/dL)	1.46±0.2	1.61±0.3 ^a	1.42±0.3	1.68±0.4 ^a
Potasyum (mEq/dL)	4.4±0.4	4.7±0.5 ^a	4.2±0.3	3.6±0.4 ^a
Kalsiyum (mg/dL)	9.7±0.6	9.7±0.7	8.90.7 ^a	9.9±0.6
Ürik asit (mg/dL)	7.9±1.3	7.5±1.5	7.3±1.5*	8.5±1.5 ^b

a bazal ile karşılaştırma, p<0.01; b bazal ile karşılaştırma, p<0.05

Çalışmayı tamamlayan 27 hastanın 16'sında (%59) monoterapi ile hedef OAB (<105 mmHg) düzeyi sağlandı. Kalan 11 hasta (%41) Ena ve Ktl kombinasyonu ile tedavi edildiler. Bu tedavi OAB düzeylerinde belirgin düşme (131±11 mmHg'dan 102±5 mmHg'ya) sağladı. Yedi olguda hedef OAB düzeyi (OAB<105) sağlandı. Geri kalan dört olguda ise sağlanan KB düşüşü monoterapinin sağladığı düşüşten (ortalama 108 mmHg) daha fazla idi (**Tablo 3**).

Tablo 3: Monoterapiye dirençli 11 hastada Ena-Ktl kombinasyon tedavisinin kan basıncı ve kreatinin düzeylerine etkisi.

	Bazal	Ena	Isr	Ktl	Ena+Ktl
OAB (mmHg)	131±11	119±5	117+3	121±3	102+5
OAB<105 mmHg	-	-	-	-	7/11
Kreatinin (mg/dL)	1.43±0.2	1.56±0.3	1.58±0.2	1.80±0.4	1.63±0.4

Ena ve Ktl serum kreatinin düzeylerinde az fakat istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olurken (p<0.001), Isr'de böyle bir etki görülmedi (**Tablo 2** ve **3**). Serum potasyum düzeyi Ena ile artarken (p<0.01), Ktl'da düştü (p<0.001, **Tablo 2**). Serum ürik asit düzeyleri Ktl'da artarken (p<0.05), Isr'de daha düşüktü (p<0.05). Serum kalsiyum düzeyi serum albumin düzeyi sabit kalırken Isr tedavisinde daha düşüktü (p<0.001, **Tablo 2**). Ena ve Ktl kreatinin düzeyinde artışa neden olurken, kombinasyon tedavisinde bu artış daha belirgin değildi (**Tablo 3**).

TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, aynı hipertansif RTA'da; ADEİ, KKB ve diüretiklerin etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. Bu tip karşılaştırmalı çalışmaların az olmasının nedenleri; yeterli sayıda hastayı böyle bir çalışmaya yönlendirmekteki zorluklar, sık poliklinik kontrol gereksinimi ve homojen bir hasta grubunun sağlanamamasıdır.

Bu çalışmada, 27 hastanın %37'sinde iki haftalık Ena tedavisi ile normotansiyonun sağlanması, RTA'da gözlenen hipertansiyonun önemli bir bölümünün renin bağımlı olduğunu göstermektedir. Daha uzun süreli Ena tedavisinin RTA'da anemiye neden olabileceğinden ötürü bu çalışmada tedavi süresi iki hafta ile sınırlandırılmıştır. Beklenildiği gibi KKB ve diüretikler, CsA ile tedavi edilen hastalarda daha etkin bulunmamışlardır. Her üç ilaç grubu benzer antihipertansif etki göstermiştir.

Normal kişilerde, CsA esas olarak preglomerüler arteriollerde vazokonstriksiyon yaparak filtrasyon fraksiyonunu artırırlar ve fraksiyone sodyum ekskresyonunu azaltırlar (5). Bu vazokonstriksiyonun anjiotensin II aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. CsA insanlarda renin anjiyotensin sistemini uyarmamakta, hatta aksine baskılamaktadır (6,7).

CsA kullanan hipertansif ya da normotansif RTA'da sodyum retansiyonu, azatiyoprin

kullananlardan daha fazladır (8). Bu nedenle CsA kullanan hastalarda hipertansiyonun düşük reninli ve tuza bağımlı olması beklenir.

Biz her üç ilaç grubunu da KB kontrolünde etkin bulduk. Van der Schaaf ve ark amlodipinin lisinoprilden daha etkin olduğunu savunmaktadır (9). Bunun aksine Mourad ve ark CsA kullanan hastalarda, nifedipinin lisinoprilden daha etkin olmadığını göstermiştir (4).

İlimli hipertansiyonu olan hastalar monoterapiye daha iyi yanıt vermektedirler. Bazal OAB monoterapiye yanıt verenlerde 121 ± 7 mmHg iken yanıt vermeyenlerde 13014 mmHg idi.

Hangi hastanın ADEİ ile normotansif olacağını önceden bilmek çekici olabilir. Bu bağlamda, kısa KT'nin bu amaç için kullanışlı olduğu söylemek zordur. Ama KT'ne pozitif yanıt olması uzun süreli ADEİ tedavisine yanıtın iyi olabileceğini düşünebiliriz. OAB'da 10 mmHg'dan daha az bir düşüş hastanın ADEİ'ne yanıtının kötü olacağını düşündürebilmektedir (Tablo I). Buna ilaveten, bu çalışmada volum durumunun belirleyicilerinden olan KTO ve SA çapının ADEİ'ne yanıtı belirlemede kullanılabilirliğini de araştırdık. LA çapı, Ena'ya yanıt veren grupta daha düşüktü. LA çapı 15 mm/m² 'nin altında olanların %68'inde Ena ile normotansiyon sağlandı. KTO açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Başka bir fark Ena'ya yanıt verenlerin bazal KB'nın daha düşük olmasıydı. Serum kreatinin düzeyi ve CsA dozu ile ADEİ'ne yanıt arasında ilişki yoktu.

İlginç olarak 50 hastanın 20'sinde antihipertansif kullanılmadan, sadece tuz kısıtlaması ile normotansiyon sağlandı.

Çalışmamızdan çıkan en önemli sonuç olguların %59'unda monoterapi ile KB kontrolü sağlanırken sadece %41 olguda kombinasyon tedavisi gerektiğidir. Ena ve Ktl kombinasyonu güvenli ve etkindir. Ayrıca Ena veya Ktl monoterapisinden daha uygun serum potasyum düzeyi sağlamaktadır.

Serum kreatinin ve potasyum düzeyi ADEİ tedavisi ile bir miktar artmaktadır. Isr tedavisi ile serum ürik asit ve kalsiyum düzeylerinde görülen artış KKB'lerinin CsA'ya bağlı preglomerular vazokonstrüksiyon ve artmış tubuler reabsorpsiyon üzerine olan antagonistik etkinin indirekt göstergesi olarak yorumlanabilir.

Sonuç olarak, ADEİ'leri CsA kullanan olguların % 37'sinde normotansiyon sağlamaktadır. Test doz kaptopril sonrası KB'nın normale inmesi ADEİ tedavisine yanıtın mükemmel olacağını göstermekte iken, KT'nin negatif olması ADEİ'ye yanıt beklenmemesi gerektiğine işaret etmektedir. Düşük LA çapı ADEİ'ye iyi yanıtı gösterebilmektedir. Diüretikler, KKB ve ADEİ'leri post transplant hipertansiyonda benzer etkinliğe sahiptirler. Olguların %59'nda monoterapi ile normotansiyon sağlanırken geri kalanlarda kombinasyon tedavisine gereksinim olmaktadır. Diüretik ve ADEİ kombinasyonu etkin ve güvenlidir.

KAYNAKLAR

1. Curtis JJ, Luke RG, Diethelm AG, Whechel JD, Jones P. Benefits of removal of native kidneys in hypertension after renal transplantation. *Lancet* 1985; 10: 739-742
2. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG. Hypertension in cyclosporine treated renal transplant patients. *Am J Med* 1988; 85: 134-138
3. Shapiro AP, Rutan GH, Thompos ME, Nigalye RL. Hypertension following orthotopic cardiac transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990; 20: 179-188
4. Mourad G, Ribstein J, Mimran A. Converting enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine treated renal transplant. *Kidney Int* 1993; 43: 419-425
5. Conte G. Acute cyclosporine renal dysfunction reversed by dopamine infusion in healthy subjects. *Kidney Int* 1989; 36: 1086-1092
6. Kiberd BA. Cyclosporine induced renal dysfunction in human renal allograft recipients. *Transplantation* 1989; 48: 965-969
7. Klassen DK, Solez K, Burdick JF. Effects of cyclosporine on human renal allograft renin and prostaglandine production. *Transplantation* 1989; 47: 1072-1075
8. Laskow D, Curtis J, Luke R et al. Cyclosporine impairs the renal response to volume depletion. *Transplant Proc* 1988; 20 (suppl 3): 568-571
9. Van der Schaaf MR, Hene RJ, Floor M, Blankestijn PJ, Koomans HA. Hypertension after renal transplantation. Calcium channel or converting enzyme blockade? *Hypertension* 1995; 25: 77-81