



# Böbrek Nakli Hastalarında Kalsinörin İnhibitörleri ile m-TOR İnhibitörlerinin Karşılaştırılması

## Comparison of Calcineurin Inhibitors with M-Tor Inhibitors in Renal Transplant Patients

Vural Taner YILMAZ<sup>1</sup>, Hüseyin KOÇAK<sup>1</sup>, Ayhan DİNÇKAN<sup>2</sup>, Ramazan ÇETİNKAYA<sup>1</sup>, F. Fevzi ERSOY<sup>1</sup>, Gültekin SÜLEYMANLAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

**Gültekin SÜLEYMANLAR**

Akdeniz Üniversitesi,

Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,  
Antalya, Türkiye

E-posta: gsuleymanlar@gmail.com

### ÖZ

**Amaç:** Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında kalsinörin inhibitörleri (KNI) ile m-TORi'nin (m-Target of Rapamisin İnhibitor) etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 2005-2009 yılları arasında merkezimizde böbrek nakli yapılmış olan 983 hasta alındı. Hastalar immünosupresif tedavi protokollerine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1: KNI kullananlar: 632 hasta, Grup 2: m-TORi kullananlar: 351 hasta. Grupların greft ve hasta sağkalım süreleri, rejeksiyon oranları, gecikmiş greft fonksiyonu (GGF), kronik allogreft disfonksiyon (KAD), nakil sonrası gelişen diabetes mellitus (NSDM) ve greft fonksiyonları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Grupların demografik özellikleri benzerdi. Akut rejeksiyon oranları, hasta sağkalım süreleri, GGF, KAD ve greft fonksiyonlarının benzer, greft sağkalım süresinin ikinci grupta ( $p=0,007$ ), NSDM oranının ise 1.grupta ( $p=0,001$ ) daha yüksek olduğu tespit edildi

**Sonuç:** M-TORi'nin greft sağkalımı açısından KNI'den daha etkin olduğu gösterildi.

**Anahtar Sözcükler:** Böbrek nakli, Takrolimus, Siklosporin, Sirolimus, Everolimus

### ABSTRACT

**Objective:** Our aim was to compare the efficacy and safety of calcineurin inhibitors with m-Tor inhibitors (m-TORi) in renal transplant patients.

**Material and Methods:** We recruited 983 patients who had undergone renal transplantation between 2005 and 2009 at our center. Patients were evaluated in two groups according to their immunosuppressive protocol. Group 1 consisted of 632 patients treated with a regimen including calcineurin inhibitors and Group 2 consisted of 351 patients treated with a regimen including m-TORi. The two groups were compared in terms of graft and patient survival times, rejection rates, delayed graft function (DGF), chronic allograft dysfunction (CAD), post transplant diabetes mellitus (PTDM) and graft functions.

**Results:** Demographic characteristics of the two groups were similar. The acute rejection rates and patient survival times were also similar, but the graft survival times were better in the second group ( $p=0.007$ ). DGF, CAD and graft functions did not differ between the two groups. The PTDM ratio was higher in the first group ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** We found that m-TORi are more effective than calcineurin inhibitors in terms of graft survival.

**Key Words:** Kidney transplantation, Tacrolimus, Cyclosporine, Sirolimus, Everolimus

Geliş tarihi \ Received : 23.12.2014

Kabul tarihi \ Accepted : 05.01.2015

## GİRİŞ

KNİ böbrek nakli hastalarında temel bağışıklık baskılayıcı ilaçlardır. Özellikle yüksek immünolojik risk grubunda (kadaverik vericiden nakil, lenfosit cross match (LCM) pozitifliği, tekrarlayan nakiller, gibi) olan hastalarda kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte akut nefrotoksisite, kronik nefrotoksisite ve diğer yan etkileriyle greft ve hasta sağlığını üzerine olumsuz etkileri olmaktadır (1-6). Bu nedenlerle KNİ dozlarının azaltıldığı ve m-TORi ile farklı şekillerde birlikte kullanıldığı rejimler böbrek nakli pratiğine girmiştir. Bu tedavi protokolleri ile kalsinörin inhibitör nefrotoksisitesinde azalma sağlanmış, akut rejeksiyon, hasta ve greft sağlığının benzer ya da daha etkili olduğu gösterilmiştir (7).

M-TORi'lerinin en önemli avantajları düşük nefrotoksisite potansiyelleridir. Önemli yan etkileri hiperlipidemi, myelosupresyon, diyare, interstisyel pnömoni, proteinüri, nadiren ise; trombotik mikroangiopati, deri ülserleri, lenfosit ve yara iyileşmesinde gecikmedir (8-10). M-TORi'leri T ve B lenfositler üzerindeki antiproliferatif etkilerinin yanında damar intimal proliferasyonunu da inhibe ederek kronik allograft disfonksiyon gelişimini engellemektedirler.

M-TORi'nin nakil sonrası erken dönemde KNİ ile birlikte kullanımının kısa ve uzun dönem sonuçları hakkında yeterli veri yoktur. Sirolimus (SRL) + tacrolimus (TAC) ve SRL + siklosporin (CSA) kombinasyonunun 1 yıllık sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada glomerüler filtrasyon hızının (GFH) TAC grubunda daha iyi, akut rejeksiyon, hasta ve greft sağlıklarının ise benzer olduğu gösterilmiştir (11). Elite-Symphony çalışmasında TAC'un en etkin ve güvenilir bir ajan olduğu gösterilmiştir (12).

Çalışmamızda böbrek nakli hastalarında KNİ ve mTORi bazlı immünosupresif tedavilerin etkinlik ve güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2005-2009 yılları arasında merkezimizde böbrek nakli yapılmış olan 983 hasta alındı. Çalışma retrospektif olarak hasta verilerinin (hasta dosyaları ve bilgisayar kayıtlarından) analizi şeklinde yapıldı. Hastalar immünosupresif tedavi protokollerine göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1; KNİ bazlı tedavi alanlar; 632 hasta (Erkek/Kadın(E/K): 414/218) ve grup 2; m-TORi bazlı tedavi alanlar; 351 hasta (E/K: 253/98). Birinci gruba alınan hastalardan 402 hasta TAC+MFA+prednizolon ve 230 hasta CSA+MFA+prednizolon, 2.gruba alınan hastalardan 72 hasta TAC+SRL+MFA+prednizolon, 163 hasta CSA+SRL+MFA+prednizolon ve 116 hasta CSA+ev erolimus(EVE)+MFA+prednizolon kullanıyordu. Grupların demografik verileri, renal replasman tedavi tipleri, ortalama diyaliz süreleri (preemptif hastalar hariç), nakil sonrası ortalama takip süreleri, LCM dağılımları, hepatit serolojileri, mismatch sayıları, kadaverik ve canlı vericiden yapılan

nakil sayıları, nakil böbrek DTPA (Tc-99m dietilentriamin pentaasetik asit) sintigrafisi GFH'ları değerlendirildi (Tablo I). Etiyolojik olarak; etiyojisi bilinmeyenlerin her iki grupta da birinci sırada olduğu (grup 1-2 sırasıyla %27,4 (n=173) vs %31,6 (n=111), p=1), kronik böbrek hastalığı (KBH) etiyojisi bilinenler arasında ise 1.grupta sırasıyla hipertansiyon, kronik glomerülonefritler, ürolojik nedenler, diabetes mellitus ve diğer nedenlerin, 2. grupta ise ürolojik nedenler, hipertansiyon, kronik glomerülonefritler, diabetes mellitus ve diğer nedenlerin sorumlu olduğu görüldü.

TAC 0,15-0,3 mg/kg/gün (2 eşit doza bölünerek ve 12 saat arayla), CSA 6-8 mg/kg/gün (2 eşit doza bölünerek ve 12 saat arayla) başlanmış ve ilaç düzeylerine göre doz ayarlanması yapılmıştır (CSA için 2.saat serum düzeyi kullanılmıştır). Mikofenolat mofetil 2x1 gr/gün, mikofenolat sodyum 2x720 mg/gün başlanmıştır. 1.grupta bu dozda devam etmiş, 2.grupta ise 5.-80. günler arasında kesilmiş ve 80.günde tekrar başlanmıştır (%25 doz azaltılarak). SRL 2 mg/gün, EVE 2x0,75 mg/gün dozunda başlanmış ve hedef ilaç düzeylerine göre dozlar ayarlanmıştır. Tüm ilaçların hedef serum düzeyleri Tablo II'de, m-TORi grubunun tedavi şeması ise Şekil 1'de verilmiştir. İndüksiyon tedavisinde basiliximab 20 mg/gün (0. ve 4.günlerde), daclizumab 1mg/kg/gün 2 haftada bir 5 doz veya anti-timosit globulin (ATG) 9 mg/kg tek doz kullanıldı (Tablo I). Monoklonal antikorlar ikinci grubun tüm hastalarında protokol gereği kullanılırken, birinci grupta sadece yüksek riskli hastalarda kullanıldı. İki grupta da en sık basiliximab kullanılırken, ATG kullanma oranı birinci grupta anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Prednizolon her iki grupta sırasıyla 0.-1.-2.-3.-4.-5. günlerde 1000mg-500mg-250mg-160mg-80mg-40mg kullanılmış ve 6. günden 1. aya kadar 20 mg, 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.

Akut rejeksiyon atakları biyopsi ile kanıtlandı ve tanıda Banff sınıflaması kullanıldı (13). Akut rejeksiyon tedavisinde 3 gün üst üste 1 gr prednisolone kullanıldı. Tedaviye yanıt alınmayan hastalarda 2-3 mg/kg/g dozunda ATG tedavisi uygulandı. Yüksek riskli ve progresif seyirli, özellikle de erken dönem olguların bazılarında tedaviye ATG ile başlandı. Akut rejeksiyon tedavisinde sadece steroid kullanılanlar bir grup, steroide yanıt alınmayıp ATG kullanılanlar ile sadece ATG kullanılanlar ATG grubu olarak kabul edilmek suretiyle karşılaştırmalar yapıldı. Tedavi sonrası kreatinin değeri bazal seviyesine düşen hastalar tam yanıtı, %50-75 oranında düşme olanlar kısmi yanıtı ve düşme olmayanlar yanıtız olarak kabul edildi. NSDM tanısı 2003 American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre konuldu (14). Hastaların laboratuvar verileri preoperatif, taburcu, 1.ay, 6.ay, 1.-2.-3. yıl olarak kaydedildi. MDRD (modification of diet in renal disease) formülü ile GFH'ları, 24 saatlik idrar toplatılarak proteinüri miktarları hesaplandı.

**Tablo 1:** Grupların demografik verileri ve genel özellikleri.

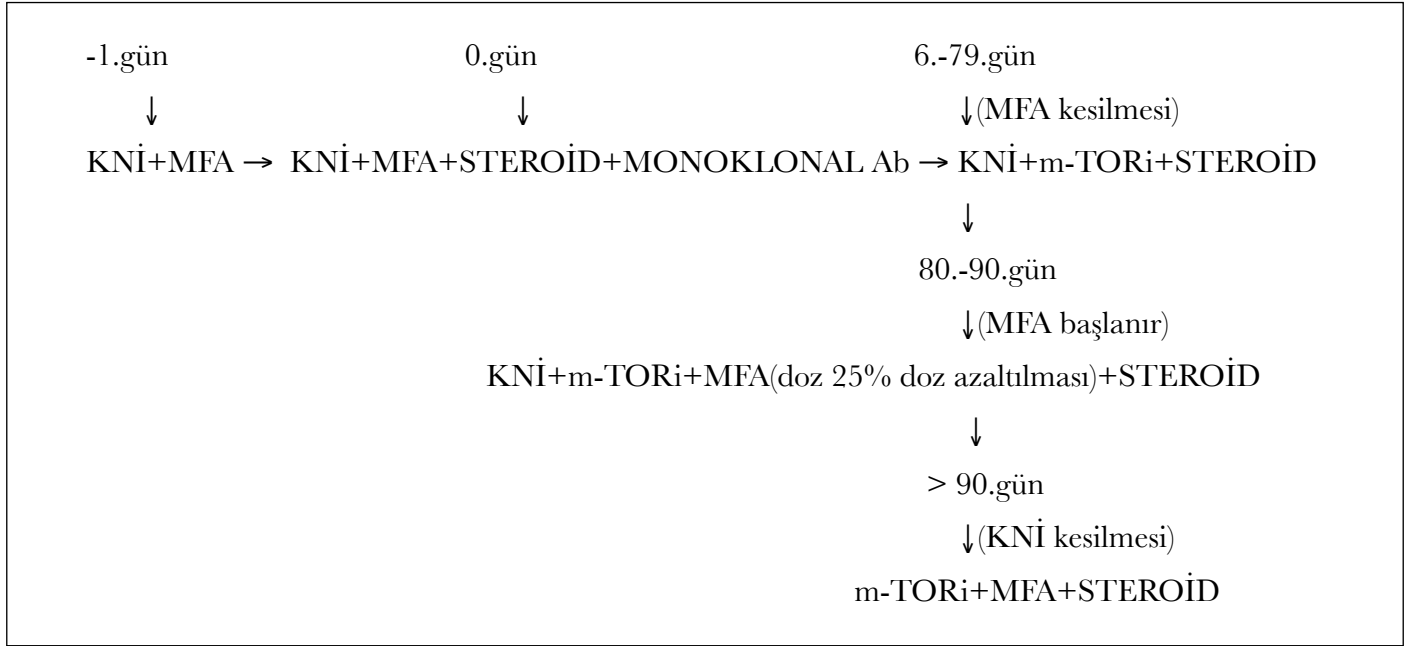
Parametre	Grup 1 (n=632)	Grup 2 (n=351)	P değeri
<b>Cins(Erkek/Kadın)(E/K)</b>	414/218	253/98	0,034
<b>Yaş (yıl)</b>	37±12,9	34±12,4	<0,001
<b>RRT süreleri (ay)</b>	36,2 (1-245)	31,2 (1-216)	0,001
<b>Nakil sonrası takip süresi (ay)</b>	38,3±19	33,6±13,6	0,001
<b>RRT</b>			
Hemodiyaliz	437 (%69,1)	226 (%64,4)	0,127
Diğer	195 (%30,9)	125 (%35,6)	
<b>Mismatch sayısı</b>			
≤3	276 (%43,6)	281 (%80,1)	<0,001
>3	356 (%56,4)	70 (%19,9)	
<b>LCM</b>			
Negatif	613 (%97)	342 (%97,4)	0,690
IgM (+)	19 (%3)	9 (%2,6)	
<b>Hepatit</b>			
Yok	570 (%90,2)	315 (%89,7)	0,823
Var	62 (%9,8)	36 (%10,3)	
<b>Donör tipi (canlı/kadavra)</b>	599/33 (%94,8/ %5,2)	351/0 (%100/%0)	<0,001
<b>Donör cinsi (E/K)</b>	311/321	152/199	0,076
<b>Tx böbrek GFH (ml/dk)</b>	48±9,5	47,6±9,1	0,784
<b>Donör yaşı (yıl)</b>	42±11	45±11,6	<0,001
<b>İndüksiyon tedavileri</b>			
Basiliximab	276 (%43,7)	249 (%70,9)	<0,001
Daklizumab	79 (%12,5)	56 (%16)	0,132
ATG	104 (%16,5)	11 (%3,1)	<0,001
Yok	173 (%27,3)	35 (%10)	<0,001
<b>1. Akut rejeksiyon</b>	166 (%26,3)	79 (%22,5)	0,192
<b>2. Akut rejeksiyon</b>	29 (%4,6)	8 (%2,3)	0,068
<b>NSDM</b>	97 (%15,3)	27 (%7,7)	0,001
<b>GGF</b>	48 (%7,6)	33 (%9,4)	0,324
<b>KAD</b>	12 (%1,9)	5 (%1,4)	0,581
<b>Postoperatif HD</b>	27 (%4,3)	3 (%0,9)	0,003
<b>Postoperatif plazmaferez</b>	51 (%8,1)	14 (%4)	0,014
<b>SMV enfeksiyonu</b>	22 (%3,5)	3 (%0,9)	0,012

Nakil sonrası birinci hafta içerisinde diyaliz ihtiyacının olması, 1. hafta sonunda serum kreatinin seviyesinin 2 mg/dl'nin üzerinde olması ve 3. gündeki kreatinin düzeyinin preoperatif değerinin %50'sinden fazla olması GGF ölçütleri olarak kabul edildi. Hasta kaybı aynı zamanda greft kaybı olarak da kabul edildi. Hastaların takipten çıkması, hasta kaybı, greft kaybı, tedaviye uyumsuzluk durumu ve herhangi bir sebeple immünosupresif tedavinin değiştirilmesi, özgeçmişinde malignite öyküsünün olması dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Helsinki Deklerasyonu 2008 ilkelerine uyuldu.

### İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Science) ve Medcal 10.4.0 programında analiz edildi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında; normal dağılıma uyanlarda Student-T testi, normal dağılıma uymayanlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler için iki grubun karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Hasta ve greft



**Şekil 1:** Grup 2 immünosupresif tedavi protokolü.

sağkalımları Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ve log-rank testi kullanılarak hesaplandı ve karşılaştırıldı. Tüm hipotezler çift yönlü kuruldu ve alfa kritik değeri 0.05 olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında akut rejeksiyon oranlarının benzer olduğu ve her iki grupta sıklıkla nakil sonrası ilk 1 aylık süreçte geliştiği görüldü (Tablo I). Akut rejeksiyon tedavisinde ATG ve steroid kullanımı açısından gruplar arasında fark olmadığı görüldü ((ATG kullanımı grup 1-2 sırasıyla %63,9 (n=106) vs %59,5 (n=47), p=0,511), steroid kullanımı grup 1-2 sırasıyla %36,1 (n=60) vs %40,5 (n=32), p=0,511). Birinci akut rejeksiyon tedavisine yanıt oranları tam yanıt (grup 1-2 sırasıyla %62 (n=103) vs %63,3 (n=50), p:0,851), kısmi yanıt (grup 1-2 sırasıyla %22,9 (n=38) vs %17,7 (n=14), p:0,356) ve yanıtız olarak (grup 1-2 sırasıyla %15,1 (n=25) vs %19 (n=15), p=0,438) gruplandırıldığında gruplar arasında fark olmadığı görüldü. İkinci akut rejeksiyon ataklarının her iki grupta sıklıkla ikinci ve üçüncü aylarda geliştiği ve benzer tedavilerle kontrol altına alındığı tespit edildi. Her iki grubun alt grup analizlerinde de akut rejeksiyon oranlarının benzer olduğu görüldü.

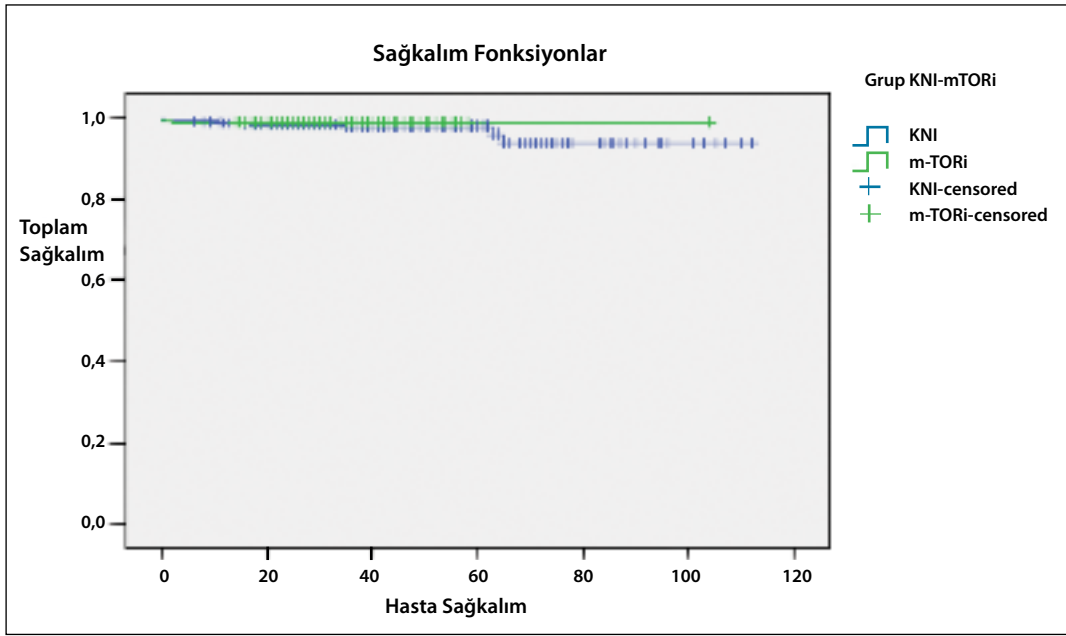
Hasta sağkalım sürelerinin gruplar arasında benzer olduğu (grup 1-2 sırasıyla 108,2±1,1 ay vs 102,5±0,6 ay, p=0,372) görüldü (Şekil 2). Hasta kaybı sebeplerinin her iki grupta benzer ve sırayla myokard infarktüsü, kranial kanama ve enfeksiyonlara bağlı olduğu tespit edildi. Gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldıklarında alt gruplar arasında da hasta sağkalım sürelerinin benzer olduğu görüldü.

Greft sağkalım sürelerinin m-TORi grubunda daha yüksek olduğu (grup 1-2 sırasıyla 102,2±1,4 ay vs 103,8±0,9 ay,

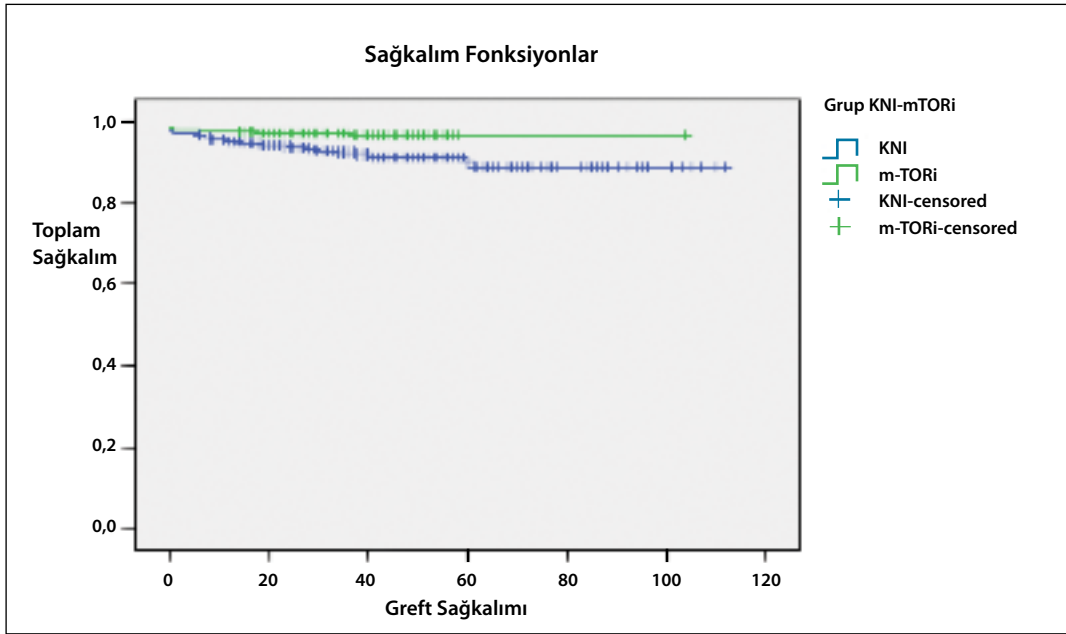
p=0,007) görüldü (Şekil 3). Greft sağkalım sürelerinin birinci ve ikinci grubun alt gruplarında da benzer olduğu tespit edildi. Birinci grupta greft kayıplarının KAD, rejeksiyon, hasta kaybı ve diğer sebeplere bağlı olduğu, ikinci grupta ise hasta kaybının en sık greft kaybı sebebi olduğu, ayrıca rejeksiyona bağlı olarak kaybedilmiş sadece bir greft olduğu tespit edildi.

NSDM oranlarının birinci grupta anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi (Tablo I). NSDM gelişiminin iki grupta da sıklıkla ilk 6 ay içerisinde geliştiği, nakil öncesi vücut kitle indeksleri, ailede DM öyküsü oranları, DM gelişen ve gelişmeyen hastalarda kullanılan steroid dozları ve kan şekeri düzenleyici tedavilerin (insülin, oral antidiyabetikler, kombinasyon tedavileri) gruplar arasında benzer olduğu görüldü. GGF, KAD oranlarının gruplar arasında benzer, nakil sonrası hemodiyaliz ihtiyacı (p=0,003), plazmaferez ihtiyacı (p=0,014) ve sitomegalovirüs (SMV) enfeksiyonunun (p=0,012) birinci grupta anlamlı derecede daha fazla olduğu tespit edildi (Tablo I). Takip süresi içerisinde birinci grupta iki hastada, ikinci grupta ise bir hastada primer hastalık (fokal segmental glomeruloskleroz) nüksü ve ona bağlı olarak greft kaybı geliştiği tespit edildi.

Her iki grupta benzer oranlarda sık üriner enfeksiyon, aseptik femur başı nekrozu ve BK virüs nefropatisi, birinci grupta 5 hastada akciğer tüberkülozu geliştiği görüldü. Birinci grupta 4 hasta, 2.grupta 3 hastada lenfosel, KNİ grubunda bir hastada yara yeri enfeksiyonu geliştiği ve bu nedenle 5 gün daha hastanede yatırıldığı, canlı vericiden nakil yapılan başka bir hastada ise 3.günde renal arter trombozu ve ona bağlı greft kaybı geliştiği tespit edildi. Birinci grupta 3 hasta, ikinci grupta ise 2 hastada akut myokard infarktüsü geliştiği



**Şekil 2:** Grup hasta sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.



**Şekil 3:** Grupların greft sağkalım sürelerinin karşılaştırılması.

(4 hastada nakil sonrası birinci ay içerisinde, bir hastada 9. ayda) ve bu hastaların hayatlarını kaybettikleri görüldü. İkinci grupta malignite gelişmediği, 1.grupta tespit edilen malignitelerin ise bazal hücreli karsinom (4 hasta), yassı hücreli karsinom (1 hasta), kaposi sarkomu (1 hasta), kolon adenokarsinom (1 hasta), multipl myeloma (1 hasta), hodgkin lenfoma (1 hasta), kondrosarkom (1 hasta) ve Ewing sarkomu (1 hasta) olduğu görüldü. Bu hastaların malignite açısından aile öyküleri yoktu.

MDRD formülü ile hesaplanan GFH gruplar arasında benzer, sadece birinci aydaki GFH artış yüzdesi birinci grupta anlamlı oranda yüksek ( $p=0,003$ ) bulundu (Tablo III). Proteinüri miktarları açısından yapılan karşılaştırmalarda gruplar arasında sadece 1.aydaki düşme yüzdesinin birinci

grupta daha fazla olduğu, diğer dönemler arasında fark olmadığı tespit edildi (Tablo III).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda böbrek nakli hastalarının immüno-supresif tedavilerinde KNI+MFA+Prednizolon  $\pm$  indüksiyon tedavileri ile indüksiyon tedavisi sonrası ilk 5 gün KNI+MFA+Prednizolon ile başlayıp, 5.-80.günler arasında KNI+m-TORi+Prednizolon ile devam edip, 80.-90.günler arasında MFA'in %25 doz azaltılarak tedaviye eklendiği ve 90.günden sonra m-TORi+MFA+Prednizolon ile tedaviye devam edilmekte olan m-TORi bazı rejimler arasında akut rejeksiyon, hasta sağkalımı, GGF, KAD ve greft fonksiyonlarının benzer, NSDM oranlarının KNI grubunda ve greft

**Tablo II:** KNİ ve m-TORi'nin hedef ilaç düzeyleri (ng/mL).

Dönem	TAC	CSA (C2)	m-TORi
0-1 ay	10-12	1300-1450	3-8
1-3 ay	8-10	850-1300	8-10
3-6 ay	7-8	650-850	8-12
6-12 y	3-7	500-650	8-10
>12 ay	3-5	150-500	3-8

**Tablo III:** Grupların GFH ve proteinüri miktarlarındaki yüzde değişimlerin karşılaştırılması.

Dönem	Grup 1 (median) (min-max) (n=632)	Grup 2 (median) (min-max) (n=351)	P değeri
<b>GFH Preoperatif (ml/dk)</b>	<b>6,8 (0,4:31)</b>	<b>7,2 (3,3:2,4)</b>	<b>0,931</b>
Başlangıç- 1.ay % Değişim	9,95 (-0,9:41,5)	7,5 (0,9:49,6)	0,003
Başlangıç- 6.ay % Değişim	9,1 (1,5:45,9)	7,9 (1:35,3)	0,373
Başlangıç- 1.yıl % Değişim	9,7 (1,2:79)	8,5 (0,8:35,3)	0,741
Başlangıç- 2.yıl % Değişim	9,5 (0,4:26,4)	8,6 (1,1:35,3)	0,977
Başlangıç- 3.yıl % Değişim	8,8 (-0,9:25,8)	8,4 (0,37:32)	0,884
<b>Proteinüri Preoperatif (mg/gün)</b>	<b>1700 (15:12800)</b>	<b>1800 (100:15000)</b>	<b>0,152</b>
Başlangıç- 1.ay % Değişim	-0,9 (-0,99:17,5)	-0,83 (-0,98:1)	<0,001
Başlangıç- 6.ay % Değişim	-0,91 (-0,98:2,57)	-0,88 (-0,99:3,56)	0,159
Başlangıç- 1.yıl % Değişim	-0,9 (-0,99:4,71)	-0,9 (-0,98:7,72)	0,150
Başlangıç- 2.yıl % Değişim	-0,91 (-0,99:6,14)	-0,89 (-0,98:0,37)	0,155
Başlangıç- 3.yıl % Değişim	-0,91 (-0,99:14,4)	-0,89 (-0,99:0,09)	0,358

sağkalım süresinin ise m-TORi grubunda daha yüksek olduğu gösterildi.

m-TORi bazlı rejimler genellikle nakil sonrası ilk aylarda KNİ ile birlikte kullanılmaktadır. İdame tedavide kalsinörin inhibitörleri yerine sirolimusa geçilen bir çalışmada; dönüşüm sonrası greft fonksiyonları, greft ve hasta sağkalım süresinin daha iyi olduğu, rejeksiyon oranlarının düştüğü, bununla birlikte yan etki sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir (15). Birinci yıldan sonra tedavinin TAC'dan SRL'a geçildiği bir çalışmada da greft sağkalımı, hasta sağkalımı, greft fonksiyonları ve akut rejeksiyon oranlarının benzer olduğu tespit edilmiştir (16). Çalışmamızda KNİ ve m-TORi temelli protokoller arasında akut rejeksiyon oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç hem ilk 3 aylık hem de 3 aydan sonraki dönemde m-TORi+KNİ kombinasyonunun akut rejeksiyon açısından KNİ+MFA kadar etkin olduğunu göstermiştir. KNİ kullanımının uzun süreçte nefrotoksisite ve KAD'na neden olduğu, doz azaltımının bu süreci sadece yavaşlattığı, bu nedenle renal hasar gelişmeden m-TORi'ne dönüşümün önemli olduğu bir çalışmada vurgulanmıştır (17). Çalışmamızda bu sonuçlar bağlamında üçüncü ayın sonunda değişim yapılmış ve KNİ yan etkilerinden korunulmuştur.

Çalışmamızda hasta sağkalım sürelerinin gruplar arasında benzer olduğu, böylece m-TORi'nin hasta sağkalımı açısından

da en az KNİ kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Böbrek nakilli hasta kaybının en çok kardiyovasküler sorunlara bağlı olduğu bilinmekte olup çalışmamız bu bilgiyi desteklemiştir.

CONVERT çalışmasında KNİ kullanan böbrek nakli hastalarında idame tedavide SRL'a geçilen grupta KNİ'ne devam edilen gruba göre; greft fonksiyonlarının daha iyi, akut rejeksiyon oranları, hasta ve greft sağkalımının benzer olduğu ancak SRL grubunda proteinürinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (18). İki prospektif, çok merkezli çalışmada EVE ile düşük doz CSA (C2 düzeyi kullanılmış) tedavisinin tam doz CSA+MFA kullanılan hastalara göre etkinliğinin benzer, greft fonksiyonlarının daha iyi, akut rejeksiyon oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir (19,20). Çalışmamızda da greft sağkalım süresinin m-TORi grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu konudaki diğer çalışma sonuçlarıyla uyumlu çıkmıştır.

Böbrek nakli hastalarında NSDM ve bozulmuş glukoz toleransı %7-20 oranında ve özellikle immünosupresif ilaçlara bağlı olarak gelişmektedir (11,30). TAC'a bağlı NSDM gelişimi erken dönemde daha yüksek (ortalama %17-20), geç dönemde ise CSA ile benzer (%5-8) oranlara sahiptir (11,12). Çalışmamızda NSDM oranının KNİ grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi. m-TORi

grubunda NSDM gelişiminin anlamlı derecede az olduğu ve olguların sıklıkla KNİ ile kombine kullanıldıkları ilk 3 aylık dönemde geliştiği gösterildi. Özetle çalışmamız NSDM gelişimi açısından m-TORİ'nin güvenilir ilaçlar oldukları bilgisini desteklemiştir.

GGF greft sağkalımı açısından oldukça önemli bir morbiditedir. KNİ dozlarının azaltıldığı yada nefrotoksik olmayan ajanlara geçildiği çalışmalarda GGF oranının azaldığı gösterilmiştir (22-26). Çalışmamızda gruplar arasında GGF ve KAD açısından fark saptanmadı. Bu sonucun ilk 3 aylık süreçte kullanılan KNİ ve takip süresi ile ilişkili olduğu, daha uzun süreli takip sonucunda KAD oranının KNİ grubunda anlamlı derecede fazla olacağı düşünüldü. Nakil sonrası hemodiyaliz ve plazmaferez ihtiyacının her iki grupta da düşük oranlarda gelişmiş olmakla birlikte KNİ grubunda daha fazla olduğu görüldü. Bu sonucun daha çok KNİ grubuna alınan hastaların yüksek immünolojik risk grubunda olmaları, KNİ nefrotoksitesisi, greft ve hastaya bağlı faktörlerle ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızda cerrahi komplikasyonlar, sık üriner infeksiyon, lenfösel, tüberküloz, BK virüs nefropatisi, myokard infarktüsü ve aseptik femur başı nekrozunun nadir geliştiği ve gruplar arasında fark olmadığı gösterildi. KNİ'nden m-TORİ'ne geçilmiş olan 4 yıllık bir çalışmada sitomegalovirüs infeksiyonunun KNİ grubunda daha fazla geliştiği gösterilmiştir (27). Çalışmamızda da sitomegalovirüs infeksiyonu KNİ grubunda daha yüksek oranda gelişmiştir.

Nakil sonrası gelişen maligniteler açısından KNİ'nin predispozan etkilerinin olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir. Aynı şekilde m-TORİ'lerinin de antitümör etkilerinin olduğu hatta birçok malignitenin tedavisinde kullanıldıkları da bilinmektedir (28-33). Çalışmamızda toplam 11 hastada malignite tespit edilmiştir. Bu hastaların tamamı KNİ grubundadır. M-TORİ grubunda hiç malignite görülmemesi oldukça manidar olup antitümör etkileri olduğu bilgisini desteklemiştir.

Greft fonksiyonları açısından hangi rejimin ideal olduğu konusu hala tartışmalıdır. Kullanılan ilacın terapötik aralıkta kullanılmış olması, nefrotoksitesisi, ilaç etkileşimleri, infeksiyonlar, hipertansiyon ve diabetes mellitus gibi faktörler greft fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Çalışmamızda, GFH'ları arasında anlamlı farklılığın olmadığı, dolayısıyla KNİ ile m-TORİ'nin greft fonksiyonları açısından benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak; gruplar arasında akut rejeksiyon, hasta sağkalımı, greft fonksiyonları, GGF ve KAD açısından fark olmadığı, nakil sonrası hemodiyaliz ve plazmaferez ihtiyacının ve NSDM oranının KNİ grubunda, greft sağkalım süresinin ise m-TORİ grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Çalışmamız m-TORİ'nin greft sağkalımı açısından KNİ'den daha etkin olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

- Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: A role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(1):2-9.
- Hortelano S, Castilla M, Torres AM, Tejedor A, Bosca L. Potentiation by nitric oxide of cyclosporin A and FK506-induced apoptosis in renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2315-23.
- Yılmaz VT, Gürkan A, Süleymanlar İ, Dinçkan A, Koçak H, Ersoy FF, Yakupoğlu G, Süleymanlar G. Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation: General considerations and Akdeniz University experience. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2010;3:18-34.
- Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:974-9.
- Alexander RT, Hoenderop JG, Bindels RJ. Molecular determinants of magnesium homeostasis: Insights from human disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1451-8.
- Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-14.
- 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;74:1560-7.
- Butani L. Investigation of pediatric renal transplant recipients with heavy proteinuria after sirolimus rescue. *Transplantation* 2004;78:1362-6.
- Letavernier E, Pe'raldi MN, Pariente A, Morelon E, Legendre C. Proteinuria following a switch from calcineurin inhibitors to sirolimus. *Transplantation* 2005;80:1198-203.
- Boratyńska M, Banasik M, Watorek E, Falkiewicz K, Patrzalek D, Szyber P, Klinger M. Conversion to sirolimus from cyclosporine may induce nephrotic proteinuria and progressive deterioration of renal function in chronic allograft nephropathy patients. *Transplant Proc* 2006;38:101-4.
- 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. *American Journal of Transplantation* 2007;7:1506-14.

12. 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.
13. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney International* 1999;55:713-23.
14. Bonato V, Barni R, Cataldo D, Collini A, Ruggieri G, De Bartolomeis C, Dotta F, Carmellini M. Analysis of post-transplant diabetes mellitus prevalence in a population of kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2008;40:1888-90.
15. 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; 88:684-92.
16. 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;24:199-206.
17. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: Focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008;22:1-15.
18. 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. 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;87:233-42.
19. Tedesco-Silva H Jr, Vitko S, Pascual J, Eris J, Magee JC, Whelchel J, Civati G, Campbell S, Alves-Filho G, Bourbigot B, Garcia VD, Leone J, Esmeraldo R, Rigotti P, Cambi V, Haas T; 2306 and 2307 Study Groups.; 12-month safety and efficacy of everolimus with reduced exposure cyclosporine in de novo renal transplant recipients. *Transpl Int* 2007;20:27-36.
20. Pascual J. Concentration-controlled everolimus (Certican): Combination with reduced dose calcineurin inhibitors. *Transplantation* 2005;79:76-9.
21. Luan FL, Zhang H, Schaubel DE, Miles CD, Cibrik D, Norman S, Ojo AO. Comparative risk of impaired glucose metabolism associated with cyclosporine versus takrolimus in the late posttransplant period. *American Journal of Transplantation* 2008;8:1871-7.
22. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:2107-18.
23. 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. *Transplantation Proceedings* 2009;41:3308-10.
24. Mulay AV, Cockfield S, Stryker R, Fergusson D, Knoll GA. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus for chronic renal allograft dysfunction: A systematic review of the evidence. *Transplantation* 2006;82:1153-55.
25. Pascual J. Calcineurin inhibitors minimisation and anti-proliferative strategies. *Nephrol Ther* 2008;4:29-35.
26. 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;5:1748-56.
27. Sert M, Celik A, Kural K, Ersan S, Ataca P, Atila K, Cavdar C, Sifil A, Bora S, Gulay H, Camsari T. Results of 4-year analysis of conversion from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors in renal transplant patients: Single-center experience. *Ren Fail* 2011;33:789-94.
28. Basu A, Banerjee P, Contreras AG, Flynn E, Pal S. Calcineurin inhibitor-induced and Ras-mediated overexpression of VEGF in renal cancer cells involves mTOR through the regulation of PRAS40. *PLoS One* 2011;6:e23919.
29. Alberú J. Clinical insights for cancer outcomes in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2010;42(9):36-40.
30. Feldmeyer L, Hofbauer GF, Böni T, French LE, Hafner J. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors slow skin carcinogenesis, but impair wound healing. *Br J Dermatol* 2012;166:422-4.
31. Stojanova J, Caillard S, Rousseau A, Marquet P. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Pharmacological, virological and other determinants. *Pharmacol Res* 2011;63:1-7.
32. Epailly E, Albanell J, Andreassen A, Bara C, Campistol JM, Delgado JF, Eisen H, Fiane AE, Mohacs P, Schubert S, Sebbag L, Turazza FM, Valentine H, Zuckermann A, Potenza L. Proliferation signal inhibitors and post-transplant malignancies in heart transplantation: Practical clinical management questions. *Clin Transplant* 2011;25:475-86.
33. Jiménez-Romero C, Manrique A, Marqués E, Calvo J, Sesma AG, Cambra F, Abradelo M, Sterup RM, Olivares S, Justo I, Colina F, Moreno E. Switching to sirolimus monotherapy for de novo tumors after liver transplantation. A preliminary experience. *Hepatology* 2011;58:115-21.