



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA FARKLI
İNERLÖKİN RESEPTÖR MONOKLONAL
ANTİKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. S İbrahim AKDAĞ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA FARKLI
İNERLÖKİN RESEPTÖR MONOKLONAL
ANTİKORLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzm. Dr. S İbrahim AKDAĞ

Danışman : Prof. Dr. MUSTAFA GÜLLÜLÜ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş ve Amaç	1-2
Genel Bilgiler	3-12
Gereç ve Yöntem	13-17
Bulgular	18-21
Tartışma	22-27
Sonuç	28
Kaynaklar	29-34
Teşekkür	35
Özgeçmiş	36

ÖZET

Transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde görülen akut rejeksiyon uzun süreli graft sürvisinin başlıca göstergesidir. Allograft rejeksiyonunun önlenmesi için değişik immün süpressif yöntemler uygulanmasına rağmen tamamında özgün yan etkiler bulunmaktadır. Bunun için hem daha etkin hem daha az yan etkiye sahip ürünlere ihtiyaç olmuştur. İnterlökin 2 reseptör monoklonal antikörlerinin (IL2RA) devreye girmesi ile transplantasyonda anahtar rol oynayan hücreler olan T lenfositlerin proliferasyonu güçlü bir şekilde baskılanmakta ve süpresyon hedefi odaksal olduğundan malignite ve enfeksiyon gelişme riski azalmaktadır. IL2RA'larının ikili yada üçlü rejimlerle beraber kullanılması transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde biyopsi kanıtlı akut rejeksiyonu kontrol grubuna göre % 30-40 azaltmaktadır. Kullanımda olan IL2RA'larının birisi basiliximab iki doz (0. ve 4. gün) diğeri ise daclizumab 5 doz (2 haftalık peryotlarla) uygulandığından karşılaştırmalar yeterli dizayn edilememiş ve 2 doz 2 doz uygulamada ise normalde 2 doz uygulanacak olan basiliximab 5 doz uygulanması gereken daclizumaba göre daha etkili bulunmuş fakat kontrol grubu kullanılmamıştır. Bu çalışmada IL2RA (daclizumab ve basiliximab) alan ve almayan hastalarda retrospektif 1-3-6-12 aylarda biyopsi kanıtlı yada kanıtsız akut rejeksiyon, serum kreatinin seviyeleri, kreatinin klerensi, serum lipidler, tansiyon arteryel, enfeksiyon oranları [özellikle Cytomegalovirus (CMV) ve oportunistik enfeksiyon], malignite ve lenfoproliferatif hastalıklar üzerine etkilerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Canlı vericiden böbrek nakli yapılan 78 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar kontrol (grup I): 40 hasta (15 kadın, 25 erkek), ve IL2RA uygulanan (grup II): 38 hasta (19 kadın, 19 erkek) ikiye bölündü. IL2RA uygulanan hastalar kendi aralarında Daclizumab (grup IIA): 19 hasta (10 bayan, 9 erkek), Basiliximab (grup IIB): 19 hasta (9 bayan, 10 erkek) olacak şekilde iki subgruba ayrıldı.

Akut rejeksiyon grup I'de 9 hastada (%22,5), grup II'de 7 hastada (18,4) [grup IIA'da 4 hastada (%21) ve grup IIB'de 3 hasta (%16,3)] saptandı. Grup IIA ve IIB kendi aralarında karşılaştırıldığında grup IIB'de akut rejeksiyon gelişen hasta sayısı düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık mevcut değildi. 12 aylık takipte greft sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından değerlendirildiğinde grup I de 3 hastada greft kaybı ve 4 hastada ölüm gerçekleşirken grup IIA ve grup IIB de greft kaybı ve ölüm görülmedi. Yeni gelişen hipertansiyon, diabet ve hiperlipidemi açısından gruplar arasında fark yoktu.

Özet olarak günlük uygulamadaki dozları ile karşılaştırıldığında IL2RA'larının birbirine üstünlüğü bulunamadı. Her iki grupta yan etki açısından en az kontrol grubu kadar güvenli olarak yorumlandı. Graft sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından IL2RA'larının kontrol grubuna göre ciddi üstünlüğü mevcutdu. Fakat daha kesin değerlendirme için büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: IL2RA, Renal transplantasyon, Akut rejeksiyon, Daclizumab, Basiliximab.

COMPARISON OF DIFFERENT INTERLEUKIN RECEPTOR MONOCLONAL ANTIBODIES IN PATIENTS WITH RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Acute rejection that develops in the first year of transplantation is the main determinant of long term graft survival. Although several immunosuppressive methods are being used to prevent acute rejection, all these methods have unique adverse effects. Thus, there is a need for agents that are more effective with fewer adverse events. After beginning to use interleukin 2 receptor monoclonal antibodies (IL2RA), T lymphocyte proliferation which acts a key role in transplantation, is potently inhibited and due to focused immunosuppression risk of malignancy and infection have been decreased. IL2RA usage with dual or triple therapies, have been reduced biopsy proved acute rejection in the first year of transplantation according to control group by 30-40%. One of the IL2RAs in use is basiliximab and is administered 2 times (day 0 and 4), and the other is daclizumab which is administered as 5 doses with 2 weeks interval. A study comparing two-dose basiliximab with two-dose daclizumab in renal transplantation concludes that basiliximab may be preferable. In our study, IL2RA (daclizumab or basiliximab) receiving patients were compared with non-receiving patients with respect to biopsy proven or non-proven acute rejection at 1-3-6-12th months, creatinine levels and clearances, lipid profiles, arterial tension, infections [especially cytomegalovirus

(CMV) and opportunistic infections], malignency and lymphoproliferative diseases.

Materials and Methods: In this study 78 patients with renal transplantation from living donors were included. Patients were divided into two groups as; 40 patients (15 female, 25 male) in control (group I), 38 patients in IL2RAs receiving group (group II) (19 female, 19 male). Group II was further divided in two subgroups by, 19 patients (10 female, 9 male) in daclizumab (group IIA) and 19 patients (9 female, 10 male) in basiliximab group (group IIB). Acute rejection was evident in 9 patients (22.5%) in group I, 7 patients (18.4) in group II [4 patients (21%) in group IIA and 3 patients (16.3%) in group IIB]. There was no statistically significant difference between group IIA and IIB. In 12 month follow-up, there were 3 graft losts and 4 deaths in group I, there was no graft losses or deaths in group IIA and IIB. There was no significant difference between groups for new-onset hypertension, diabetes and hyperlipidemia.

In summary, when comparing current used dosages of IL2RAs, none was superior over the other. Adverse events in study groups were similar to those seen in control group. Groups receiving IL2RAs were significantly superior over control group for graft and patient survival. Before having definitive conclusions, larger studies are still needed.

Keywords: IL2RB, Renal transplantation, Acute rejection, Daclizumab, Basiliximab.

GİRİŞ

Kronik diyaliz tedavileri ile karşılaştırıldığında böbrek nakli son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda sağkalım süresi ve yaşam kalitesini yükselten, maliyeti azaltan bir renal replasman tedavisidir. Son yıllarda immunoloji dalında yenilikler ve rejeksiyon gelişiminde moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması organ naklinde başarı oranını artırmış ve nakil sayılarını hızla yükseltmiştir. Transplantasyon sonrası ilk yıl içinde görülen akut rejeksiyon (AR) uzun süreli graft sürvisinin başlıca göstergesidir. Rejeksiyonun önlenmesinde yeni ve daha etkili immunsüpressif ajanlar kullanılmasına rağmen AR oranı hala %20-50 arasında değişmektedir (1-3). İmmünsüpresyon yapılmadığında transplante edilen organların ilerleyici bir hasara uğraması kaçınılmazdır. 1980'lerin başında siklosporinin (CyA) keşfi transplantasyonda bir çığır açmış ve standart 3'lü protokolün (CyA, azothiopurin, kortikosteroid) uygulamaya girmesi ile transplantasyon pratiğinde ciddi bir ilerleme kaydedilmiştir. Yakın zamana kadar da bir çok merkez standart tedavileri kullanmaya devam etmiştir.

1994 yılında FK-506'nın (tacrolimus) ve 1995 yılında ise mikofenolat mofetil'in ve son olarak sirolimus ve everolimus'un kullanıma girmesi ile uygulanan yeni protokoller hem daha uzun organ sağkalımı hem de daha az yan etki profilini hedeflemiştir. İmmünsüpresif tedavide erken dönemdeki temel amaç akut rejeksiyon ve allograft kaybını en aza indirmektir. Günümüzde kullanılan immünsüpresif ajanlar spesifik değildir. Yani allografta karşı immün yanıt azalırken enfeksiyonlar ve malignitelere karşı yatkınlık artmaktadır. Bu nedenle ideal immünsüpresif arayışı devam etmektedir. Günümüzde kullanılan tüm immünsüpresifler T hücre aktivasyonu ve sitokin üretimi, klonal büyüme veya her ikisine birlikte etki etmektedir. 1997 yılından sonra ise interlökin 2 reseptör monoklonal antikörlerinin (IL2RA) kullanımı gündeme gelmiştir.

IL2RA'nın devreye girmesi ile transplantasyonda anahtar rol oynayan hücreler olan T lenfositlerinin proliferasyonu güçlü bir şekilde baskılanmakta ve süpresyon hedefi odaksal olduğundan malignite ve enfeksiyon gelişme riski azalmaktadır. IL2RA'nın ikili yada üçlü rejimlerle beraber kullanılması transplantasyondan sonraki ilk yıl içinde biyopsi kanıtlı akut rejeksiyonu kontrol grubuna göre % 30-40 azaltmaktadır. Kullanımda olan IL2RA'nın birisi iki doz (0ve 4 gün) diğeri ise 5 doz (2 haftalık periyotlarla) uygulandığından karşılaştırmalar yeterli dizayn edilememiş ve 2 doza 2 doz uygulamada ise normalde 2 doz uygulanacak olan basiliximab 5 doz uygulanması gerekene göre daha etkili bulunmuş fakat kontrol grubu kullanılmamıştır.

Bu çalışmada daclizumab ve basiliximab'ın hem kendi aralarında hemde kontrol grubu ile retrospektif olarak 1-3-6-12 aylarda biyopsi kanıtlı yada kanıtsız akut rejeksiyon, rejeksiyon süreleri, serum kreatinin seviyeleri, kreatinin klerensi, serum lipidler, tansiyon arteryel, kan şekeri, enfeksiyon (özellikle CMV ve oportunistik enfeksiyon oranları), malignite ve lenfoproliferatif hastalık gelişimi üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

I. Böbrek Yetersizliği

Tanım

Böbrek yetersizliği nefronların harabiyeti sonucu vücut metabolizması ürünü olan ve uzaklaştırılması gereken azotlu madde ve diğer yıkım ürünlerinin atılımındaki yetersizlik sonucu ortaya çıkan bir tablodur. Kronik böbrek yetersizliğinde (KBY) böbrek fonksiyonlarının yavaş, devamlı ve geriye dönüşümsüz olarak azalması söz konusudur. KBY bireysel sonuçları dışında hastanın ailesini ve toplumu da etkileyen, ciddi sosyoekonomik yük getiren bir hastalıktır.

Komplikasyonlar

Son dönem böbrek yetmezlik'li (SDBY) hastalarda vücuttan atılamayan toksik maddelere bağlı olarak birçok yan etkiler ortaya çıkar. Bunların başlıcaları anemi, kanamaya ve pıhtılaşmaya eğilim, kaşıntı, motor ve duysal nöropati, proksimal ve distal kas erimelerine bağlı olarak ortaya çıkan miyopati, özellikle vücutta sıvı artışına bağlı olarak ortaya çıkan hipertansiyon ve bunun sonucunda gelişen kalp yetersizliği, kardiyovasküler olaylarda artış, sıvı elektrolit ve asit baz

denge bozuklukları, kemik hastalıkları ve malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromudur (4).

Tedavi

Altta yatan primer hastalığın tedavisi ilk seçenek olmalıdır. Daha sonra ise konservatif tedavi ile üremik toksinlerin komplikasyonlarının azaltılması ve yeni gelişecek metabolizma ürünlerinin azaltılması hedeflenmelidir. Protein kısıtlanması, dengeli su ve tuz alımı, anemi tedavisi, hiperfosfateminin kontrolü ve kalsiyum dengesinin sağlanması, üremik kemik hastalığının tedavisi, dislipideminin düzeltilmesi, kaşıntının tedavisi, hipertansiyon tedavisi, sigara ve alkol gibi risk faktörlerinin engellenmesi, infeksiyonların kontrolü, ilaç dozlarının ayarlanması gibi semptomatik tedavi hastanın yaşam kalitesini iyileştirecek ve yaşam beklentisini uzatacaktır.

Renal Replasman Tedavileri

Böbreklerin ağır yetersizlik durumlarında onun görevini yerine getirmek için uygulanan tedavilere renal replasman tedavileri denir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 15 ml/dak'nın altına indiğinde gündeme gelirler.

Diyaliz

Kandaki toksik maddelerin ve fazla sıvının yarı geçirgen bir membran yardımıyla nefron taklit edilerek süzülmesi işlemidir. SDBY'li hastalarda acil yada sürekli tedavi olarak seçilebilecek yaklaşımlardan biridir. Diüretiklere dirençli akciğer ödemi yada yaygın genel ödem, şiddetli kaşıntı, malnütrisyon, önlenemeyen bulantı ve kusma gibi üremik semptomlar, kontrol edilemeyen hipertansiyon, üremik ensefelopati, üremik perikardit gibi klinik durumlar, GFR'nin 15 ml/dak nın altına düşmesi, ciddi hiperpotasemi > 7 mEq/L, metabolik

asidoz, üre ve kreatininde hızlı ve sürekli yükselme (üre > 200 mg/dl, kreatinin > 8 mg/dl) gibi laboratuvar bulguları diyalize başlama endikasyonları arasındadır (5).

Hemodiyaliz

Yarı geçirgen bir zar aracılığı ile temelde konsantrasyon gradienti esasına göre çalışan ve vücuttan atılamayan zararlı maddelerin uzaklaştırılması için dünyada en sık uygulanan yöntemdir. Kanın fistül ya da kateter gibi büyük bir damar yolu ile vücut dışına alınıp bir makine aracılığıyla diyalizerden geçirilerek zararlı maddelerin uzaklaştırılması temeline dayanır.

Periton diyalizi

Yarı geçirgen zar olarak kapillerlerden zengin peritonun kullanılması esasına dayanan ve batına sıvı giriş çıkışını sağlayacak kateter yardımıyla diyalizatın batın içine verilerek zararlı maddelerin vücuttan uzaklaştırıldığı bir yöntemdir. En büyük avantajı makineye bağlanma zorunluluğunu ortadan kaldırıp hareket serbestliği sağlamasıdır.

Böbrek nakli

Canlıdan veya kadavradan alınan böbreğin SDBY'li hastaya takılması işlemidir. Diğer renal replasman tedavisi yöntemlerine göre en uzun yaşam beklentisi ve en iyi yaşam kalitesi böbrek nakli ile sağlanır. Bu hastalarda en önemli komplikasyonlar kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı olanlardır (6).

Fizyolojik olarak en iyi replasman, moral olarak iyi bir rehabilitasyon, sosyal hayatın bir parçası olma, üretebilme ve iş yapabilme kapasitesinin devam etmesi gibi hastanın hayatına ciddi katkılar sağlar. Bütün bunların yanında kontrol altında bir yaşam, hayat boyu sürecek immünsüpresif ilaç kullanımı ve

immünsüpresyona bağlı olarak gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonlar, infeksiyonlar ve maligniteler göz ardı edilmemelidir. Nakilden sonraki ilk yıl içinde görülen akut rejeksiyon uzun süreli graft sağkalımının başlıca göstergesidir. Rejeksiyonunun önlenmesi için değişik immünsüpressif yöntemler uygulanmasına rağmen tamamında özgün yan etkiler bulunmaktadır. Bunun için maksimum etkinlik ve minimum yan etki politikası ile hem rejeksiyonun önlenmesi hem de yan etkilerin azaltılması hedeflenmiştir. Son yıllarda ilaç teknolojinin ilerlemesine paralel olarak daha spesifik hedeflere dönük ilaçların kullanıma girmesi ile transplantasyonda akut rejeksiyon gelişme oranı %20'lerin altına düşürülmüştür.

Transplant İmmunolojisi

Rejeksiyon tanımı kısaca alıcının grafta olan immün yanıtıdır. O nedenle rejeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçları daha iyi anlamak için bu immün yanıtı gözden geçirmek faydalı olacaktır. Arter ven anastomozunun başlamasıyla beraber hastanın kanı grafta ulaştığı zaman öncelikle T lenfositler devreye girer. Graftın iskemiye maruz kalması sonucu ortaya çıkan adezyon molekülleri T lenfositlerinin yapışmasını hızlandırır ve diapedez yoluyla lenfositler graft içine doğru ilerlerler. Donörün antijen sunan hücrelerinin (APC) alıcının T hücre reseptörüne (CD3) bağlanması sonucu oluşan uyarıya sinyal 1 denir. T hücreleri aktif duruma geçebilmeleri için en az iki farklı uyarana gerek duymaktadırlar. Sonra kostimülatör sinyaller ortaya çıkar ve lenfositlerde bulunan bazı adezyon molekülleri lenfositlerde bulunan bazı ligantlarla bağlanarak sinyal 2 'yi oluşturur. T hücrelerinin aktif hale geçebilmesi için yardımcı moleküllerin özel bağlantı moleküllerine bağlanması ile oluşan uyarının T hücre reseptöründen kaynaklanan uyarı ile eş zamanlı olması gerekmektedir (Şekil 1). Takiben lenfosit içi sinyal iletisi başlar. Bu iletiler değişik mekanizmalarla çekirdeğe ulaştırılır. Çekirdekte pek çok sitokin için gen transkripsiyonu başlar. Özellikle IL2 ve bazı sitokinler üretilmeye başlanır. Daha sonra sitokinlerin reseptörlerine

kilitlenmesi ile oluşan 3. uyarı (Sinyal 3) T hücre aktivasyon döngüsünün hücre bölünmesine doğru ilerlemesine olanak sağlamaktadır. Bu aşamadan sonra açığa çıkan pek çok sitokin lenfositlerin klonal proliferasyonuna yol açarak hücrel ve hüneral mekanizmalarla grafitın bir şekilde tahrip olması sağlanır. Transplantasyonda immünsüpressif tedaviler bu döngünün çok değişik aşamalarında devreye girerek akut ve kronik rejeksiyonun engellenmesini sağlar (Şekil 2).

Sitokinler antijenik uyarıya yanıt olarak salınan lenfositler, monositler ve diğer vücut hücreleri arasında sinyalizasyon ve haberleşmeyi sağlayan bir çok hücre tarafından üretilebilen protein yapısında maddelerdir. Etkilerini hedef hücre üzerindeki kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak gösterirler. Sitokin üreten hücre aynı zamanda hedef hücre olabilir. Molekül ağırlıkları 1500-2000 dalton arasında değişmektedir. Sitokinler hedef hücre üzerindeki yüksek çekimli reseptörlere bağlanarak T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar ve hemopoitik hücrelerin aktivasyonu, çoğalması ve farklılaşmasını da içeren hem hücrel hem de hüneral yanıtları başlatırlar. Keşfedilen ilk sitokin interferondur. Lenfositlerden salınan stokinlere lenfokin, monosit ve makrofajlardan salınanlara monokin adı verilmiştir (7).

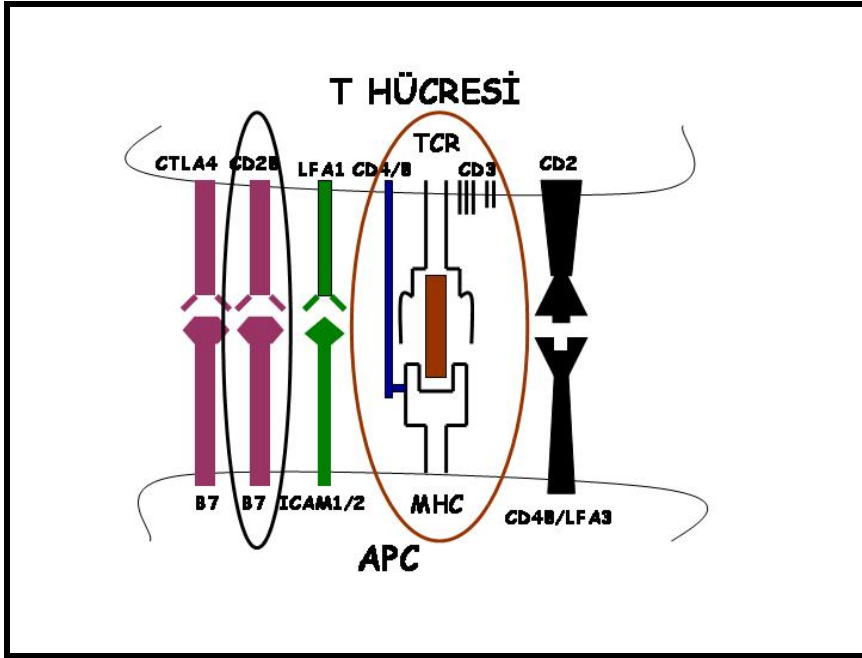
Sitokinlerin etkinlikleri:

- 1) Lenfoid hücrelerin ve diğer bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını sağlamak,
- 2) İmmün cevabı şiddetlendirmek ve baskılamak suretiyle regüle etmek,
- 3) Enflamasyon olaylarına katılan hücreleri aktive etmek, reaksiyon yerine toplayarak orada tutmak,
- 4) Kemik liğine etkiyle hematopoitik regülasyona katılmak,
- 5) Bazı hipofiz hormonlarının ve diğer biyolojik maddelerin sentez ve salınmasına neden olmak,
- 6) Ateş ve akut faz cevabını oluşturmak,
- 7) Antiviral etkinlik.

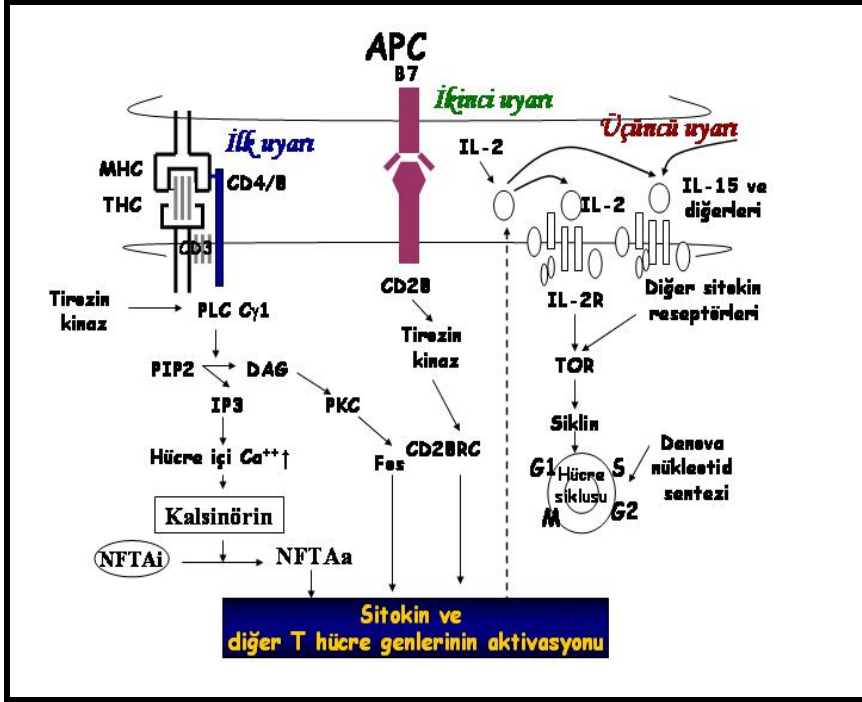
Sitokin moleküllerinin etkisini ortadan kaldıran veya azaltan durumlar:

- 1) Reseptör antagonistleri,
- 2) Solübl sitokin reseptörleri,
- 3) Sitokin otoantikorları,
- 4) İnhibitör sitokinler,
- 5) Sitokin reseptörün yokluğu,
- 6) İnhibitör proteinler.

Şekil 1: Antijenin T hücreğine sunulması ve değişik ligandlar.



Şekil 2: T hücrelerinin uyarılmasından itibaren sitoplazma çekirdekte oluşan değişiklikler. IL2 üretimi ve T hücre proliferasyonunun başlatılması



APC: Antijen sunan hücre, MHC: Major histokompatibilite kompleksi

İnterlökin 2

IL2 transplant rejeksiyonunda en önemli sitokindir. T lenfositler için bir büyüme faktörü ve B lenfositler, makrofajlar ve timosit için bir uyarıcıdır. Aktive T hücrelerinin büyümesi ve proliferasyonundan sorumlu başlıca sitokin olan IL2 aynı zamanda CD8 T hücrelerinin sitotoksik aktivitesini ve B hücrelerinin büyümesini uyarıcı büyüme faktörleri ve sitokinlerin üretilmesini de tetikler. Transplantasyonda kullanılan ilaçların hemen tümü doğrudan veya dolaylı

şekilde erken veya geç evrede IL2 etkisini inhibe etmeye çalışır. IL2 etkisini reseptöre bağlanarak gösterir. O nedenle bu reseptörlere yönelik nonspesifik antikolar 1980'li yılların ortalarından itibaren kullanılmaya başlanmasına rağmen çok fazla İmmünojenitesi olması, bir süre sonra direnç gelişmesi ve yarı ömürlerinin kısa olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Ayrıca aşırı immünsüpresyon yapmaları nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır. Bu sitokinin tamamen bloke edilmesi ile çok ağır sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Pek çok sitokin reseptörünün ekstrasellüler kısmı benzerlik gösterse de intrasellüler kısmının farklı olduğu görülmüş ve araştırmaların devamında interlökin reseptörünün homojen bir yapı olmadığı anlaşılmıştır. Fonksiyonel IL2 reseptörü üç zincirden oluşan trimetrik bir kompleksdir. 1. parça alfa zinciri (CD25 antijeni) kısaca Tac parçası sadece aktif T lenfositlerinin yüzeyinde bulunan bir parça, 2. parçası beta zinciri (CD 122) ve 3. parça gama zinciri (CD132) istirahat halindeki hücrelerde bulunan parçalardır. Bu moleküler yapının öğrenilmesinden sonra eğer sadece aktivasyon halindeki T hücreleri yani Tac taşıyan hücreleri selektif şekilde etkileyen bir ilaç bulunursa sürekli olan immün yanıtı etkilemeden nonspesifik yeni gelişecek olan immünaktivasyonunu baskılanabileceği anlaşılmıştır. Bu hipotezden yola çıkarak genetik mühendisliği kimerik, humanize monoklonal antikoların ortaya çıkmasını sağladı. Fareye ait antijen bağlayıcı kısım ile insana ait sabit kısım birleştirilerek yalnızca aktif T lenfositlere etki eden bir ilaç geliştirildi. Kimerik ve humanize kimerik moleküller arasındaki fark, humanize kimerikte fare kaynaklı kısmın daha az olması ve immünojenitesinin daha az olması idi. Bu monoklonal antikoların immünijonitesi minimal, yarı ömrü çok uzun (36 – 45 gün) ve total lenfosit sayısına etkisi yoktu. Bu antikolar T lenfositleri üzerindeki IL2 alfa zincirini kaplayarak IL2 kaynaklı yanıtı bloke ediyorlar. Bu kaplanmış hücreyi antikora bağlı hücresel sitotoksiniteyle yada uzamış IL2 yanıtsızlığına bağlı apoptoz ile ortadan kaldırıyorlar. Etkinliği ile ilgili plasebo, antitimosit globülin ve antilenfosit globülinle karşılaştırmalı çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen kendi aralarında 2 doz'a 2 doz şeklinde tasarlanan iki çalışma dışında güncel kullanımdaki daclizumab 5 doz

uygulamasını ile basilximab 2 doz uygulamasını karşılaştıran çalışma mevcut değildir.

Poliklonal antikorlar

At ve tavşanların insan lenfoid dokusu ile immünize edilmesi ile elde edilen gamaglobülinlerdir. 1970 yılında kullanıma girmişler. İlk yıllarda kullanımda olan antilenfoblast serum (ALG) şimdi kullanılmamaktadır. Günümüzde antitimosit globülinler: at kaynaklı ATG ve tavşan kaynaklı timoglobulin kullanılmaya devam etmektedir. Oluşan gamaglobulinler çeşitli T hücre markerlerine karşı sitotoksik etki göstererek özellikle T lenfositlerinin ölümü ve periferik kanda sayılarının azalmasıyla sonuçlanır. Tedavi sonrası uzamış lenfopeni ve özellikle CD4 T lenfositlerinin baskılandığı görülür. ATG 10-15 mg/kg, Timoglobülin ise 1,5 mg/kg olarak verilir. Tedavi süresi ortalama 10 gündür. İlaçlar 500 ml serum fizyolojik veya dextroz solüsyonu ile verilir. Tromboflebiti önlemek için santral venler veya fistül kullanılmalıdır. Yan etki olarak ateş, titreme, artralji, lökopeni ve trombositopeni ve anafilaksi görülebilir. CMV enfeksiyon sıklığı arttığından mutlaka profilaksi yapılmalıdır (8).

Monoklonal antikorlar

OKT3

İnsan kaynaklı olmayan ve 1987'den itibaren kullanılan muromonab-CD3 (OKT3) IgG yapısında olan monoklonal bir antikordur. Murin antikoru sekrete eden B lenfositleri ile nonsekretuar myelom hücre dizisinin hibridizasyonu ile elde edilmiştir. İnsanda T hücre reseptörünün intrinsik parçası olan CD3 kompleksine bağlanır. Sonuçta T hücre reseptörü endositoza uğrar ve inaktive olur. Böylece T hücreleri retikuloendotelial sistem tarafından ortadan kaldırılır. OKT3 aynı zamanda doğal öldürücü (naturel killer) hücreleride baskılar. OKT3 5

mg/gün 10-14 gün süre ile uygulanır. Anafilaksi hayatı tehdit edebilir. Monitorizasyon ve premedikasyon çok önemlidir. Ateş, akciğer ödemi ve başağrısından ensefelopatiye kadar ciddi nörolojik yan etkiler görülebilir (8).

Basiliximab

Fareye ait antijen bağlayıcı kısım ile insana ait sabit kısım birleştirilerek üretilen yalnızca aktif T lenfositlere etki eden monoklonal bir antikordur. % 75 insan, % 25 fare kaynaklı kimerik bir moleküldür. Temelde IL2 ile T hücrelerinin uyarılmasını engeller. 2 doz şeklinde uygulanır. İlk doz transplantasyondan 2 saat önce ve 2. doz posttransplant 4. günde 20mg olarak uygulanır. Önemli yan etkilerinin olmaması ve anafilaksinin görülmemesi en büyük avantajlarıdır.

Daclizumab

Basiliximabla benzer teknikle üretilen humanize monoklonal bir antikordur. % 90 insan % 10 fare kaynaklı bir moleküldür. 1 mg/kg ilk doz transplantasyondan 12 saat önce ve sonraki dozlar 2. şer hafta ara ile toplam 5 doz uygulanır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif ve prospektif şekilde tasarlanan çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı Transplantasyon Ünitesi'nde canlı vericiden böbrek nakli yapılan hastalarda yapıldı. Etik kurul onayı alındıktan sonra hastalara ait tüm takip dökümanları taranarak veri girişi yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak 'son dönem böbrek yetersizliği' tanısı konulmuş olmak,
2. Operasyon öncesi yapılan kardiyolojik değerlendirmede herhangi bir hastalık bulgusu olmamak,
3. 18-65 yaş arasında olmak,
4. Canlı vericiden nakil yapılmış olması,
5. Aktif enfeksiyonun olmaması,
6. İlk nakil olması,
7. Cerrahi problemin olmaması
8. En az 1 yıllık izlemi olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Malignite (Non melanom dışındaki cilt kanserleri hariç),
2. Akciğer yada karaciğer hastalığı olmak,
3. İmmünsüpressif tedaviye ihtiyaç gösteren hastalığı olması,
4. Aktif enfeksiyonun olması,
5. Multi-organ transplantasyonu mevcudiyeti,
6. Crossmatch pozitifliği,
7. PRA %20'nin üzerinde olması,
8. Yeni myokard infarktüsü öyküsü,
9. Major psikiyatrik hastalık mevcudiyeti.

1988-2006 yılları arasında 194 böbrek nakli yapılan hasta değerlendirildi. 50 hastaya kadaverik nakil yapıldığı için, 30 hasta hastanede yatış ve düzensiz takip nedeniyle, 34 hasta eksik veri ve takipte kayıt olmadığı için, 2 hasta farklı protokol nedeniyle dışlandı. Yaş ortalamaları $31,8 \pm 8$ olan, 24 kadın, 54 erkek, 78 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların tamamı prednizolona kombine olarak Siklosporin A (CyA) (n=45) /Tacrolimus (Tac) (n=33) ve/veya mycophenolate mofetil (MMF, n =57) /azathioprine (n=21) veya sirolimus (n=6) tedavisi alıyordu. Tüm hastalar intraoperatif (500 mg intravenöz methyl-prednisolone) ve idame olarak prednisolone (1-2 mg/kg/gün tablet ağızdan). Prednisolone dozu 1. ayda 30-40 mg/gün'e, 2 ayda 20-40 mg/gün'e ve 6 ayda 10-20 mg/gün'e düşüldü. Bazı hastalarda Tac, MMF ve IL2RA kullanımından dolayı düşük prednizolon dozu uygulandı. Kalsinörin inhibitör tipi doktorun tercihi ve immunolojik risklere göre belirlendi. CyA (8-10 mg/kg/günde 2 kez ağızdan) ve Tac (0.1-0.15 mg/kg/günde iki kere ağızdan) verildi ve dozaj hedef kan seviyelerine göre ilk 3 ay için sırasıyla 200-400 ve 8-12 ng/ml ve sonraki dönemde 100-200 ve 5-8 ng/ml olacak şekilde ayarlandı. Sirolimus dozu kan düzeyi 4-12 ng/ml olacak şekilde uygulandı. Daclizumab (Zenepax, Roche Laboratories, Nutley, NJ, USA) 1 mg /

kg operasyondan 1 gün önce ve operasyon sonrası 2, 4, 6, and 8 haftalarda olmak üzere toplam 5 doz uygulandı. Basiliximab (simulect, Novartis, Basel , İsviçre) 20 mg 100cc serum fizyolojik içinde iv infüzyon şeklinde operasyondan 2 saat önce ve operasyondan 4 gün sonra uygulandı. Akut rejeksiyon durumunda hasta aldığı tedaviye ek olarak methyl-prednisolone (1 g/gün 3 gün, intravenöz) ile tedavi edildi. Hafif veya borderline vakalarda tedavi değişikliği yapılmadı. Steroide dirençli vakalarda tedaviye ATG eklendi.

Hastalar önce 2 gruba randomize edildi. II. grupta kendi içinde 2 subgruba randomize edildi..

Grup I: IL2RA uygulanmayan historik kontrol grubu (n=40)

Grup II: IL2RA uygulanan grup (n=38)

Grup IIA Daclizumab grubu (n=19)

Grup IIB Basiliximab grubu (n=19)

IL2RB alanların her iki altgrubunda da hastaların 7'si CyA, MMF, steroid, 9'u Tac, MMF, steroid ve 3'si Sirolimus, MMF, steroid olacak şekilde benzer tedavi protokolü alıyordu. Historik kontrol grubunda ise 9'u CyA, MMF, steroid, 10'u Tac, MMF, steroid ve 21'i CyA, azathiopürin, steroid alıyordu.

Hastaların ve donörlerin tümünde CMV serolojisi (CMV IgG) pozitif saptandı. Rejeksiyon tanısı klinik veriler, renal allograft disfonksiyonu, renal sintigrafi, renal ultrasonografi ve gerekli olursa renal biyopsi ile konuldu. Serum kreatinin seviyelerinde %25 düzeyinde veya 0,3 mg/dl'den fazla artış renal allograft disfonksiyonu olarak değerlendirildi. Biyopsi yapılan hastalarda Bunff kriterleri kullanılarak değerlendirme yapıldı (9).

Primer sonlanım noktaları: akut rejeksiyon (biyopsi kanıtlı yada kanıtsız), graft kaybı, ölüm olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası olarak ise: Serum kreatinin düzeyleri, serum üre değerleri, enfeksiyonlar (viral, fungal, ciddi bakteriyel), yeni gelişen hipertansiyon, yeni tanı diabetes, hiperlipidemi, kilo değişimi ve yeni gelişen malignite takibi yapıldı. Vücut ağırlıkları ve boyları aç durumda ölçüldü. Vucut kitle indeksi (BMI) ağırlığın (kilogram olarak) boyun (metre olarak) karesine bölünmesiyle hesaplandı. De novo hipertansiyon,

diabetes mellitus, obezite ve dislipidemi WHO kriterlerine göre tanımlandı. Hastaların tansiyonları 10 dakika istirahatten sonra sphygmomanometre ile oturur pozisyonda ölçüldü. Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg veya antihipertansif ilaç alıyorsa hipertansiyon olarak tanımlandı (10). Posttransplant yeni başlangıçlı diabet tanısı American Diabetes Association kriterlerine göre konuldu (11). Açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl yada tokluk kan glukozunun ≥ 200 mg/dl den en az iki ölçümde yüksek olması halinde diyabet tanısı konuldu. Total kolesterol için cut-off değeri ≥ 240 mg/dl ve trigliserid için ise ≥ 200 mg/dl alındı. Kreatinin klirensi (Cr Cl) Cockcroft-Gault (C-G) formülü ile hesaplandı: $\{(140 - \text{yaş}) \times (\text{vücut ağırlığı, kg}) / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}\}$ [kadın hastalar için $\times 0.85$](12).

Klinik değerlendirme

Tüm hastalar 0,1,6,12 aylarda detaylı fizik muayene, kilo takibi, hemogram, kan şekeri takibi, üre ve kreatinin düzeyleri, serum lipid düzeyleri açısından değerlendirildi. Ayrıca immunosüpressif ilaç düzeyleri ölçüldü.

İstatistiksel analiz

Çalışmada istatistiksel analiz için Windows program SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistiksel analiz paket program kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde ile sürekli değişkenler ise ortalama, standard sapma, medyan ve min-max değerleri ile birlikte ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Pearson chi-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında normal dağılıma uygunluk testi olan tek örneklem Kolmogorov-Smirnov testi dikkate alınmış ve gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirini izleyen bağımlı değerlerinin (0-1-6-12 ay) karşılaştırmalarında yüzde değişimden yararlanılmıştır. Başlangıç ölçümüne göre hesaplar Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Çalışmada genel olarak $p \leq 0.05$ anlam düzeyi kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların Özellikleri

Çalışmaya alınan hasta grupları arasında yaş, dönör yaşı, sıcak iskemi ve soğuk iskemi, vucut ağırlığı ve vucut kitle indeksleri arasında fark yoktu. HLA AB mismatches grup I ve II arasında istatistiksel olarak farklı iken IL2 alan grup IIA ve IIB arasında fark saptanmadı. HLA DR mismatches gruplar arasında fark yoktu. Hastaların kontrol grubunda 1, daclizumab grubunda 4 ve basiliximab grubunda 2 hasta olmak üzere toplam 7 hastaya preemtif transplantasyon yapılmıştı. Primer hastalıkları sorgulandığında grup I'de 5 hastada glomerülonefrit, 2 hastada vesikoüreteral reflü ve pyelonefrit, 3 hastada HT tesbit edilmişti. Diğerlerinde sebep bulunamadı. Grup IIA'da 3 hastada glomerülonefrit, 1 hastada vesikoüreteral reflü ve pyelonefrit, 1 hastada HT tesbit edilmişti. Diğerlerinde sebep bulunamadı. Grup IIB'de 3 hastada glomerülonefrit, 2 hastada vesikoüreteral reflü ve pyelonefrit, 1 hastada HT tesbit edilmişti. Diğerlerinde etyolojik neden belirsizdi. Bireylerin temel klinik ve laboratuvar verileri tablo 1'de özetlenmiştir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi oranları ise grup I'de 32/7, grup IIA'da 13/2 ve grup IIB'de 14/3 olarak tesbit edildi.

Tablo 1. Çalışmaya katılan bireylerin klinik ve laboratuvar özellikleri

	Grup I (Kontrol) (n=40)	Grup II IL2RA (n=38)	Grup IIA (Daclizumab) (n=19)	Grup IIB (Basiliximab) (n=19)
Cinsiyet (E/K)	25/15	19/19	9/10	10/9
Yaş (yıl)	30,6 ± 8	30 ± 8	31,3 ± 8	28,6 ± 8
Vücut ağırlığı (kg)	59,3±10	59,3±9	60,3±9	58,2±11
BMI (kg/m ²)	21,2±2,9	22,02±3	22,5±3,2	21,5±2,7
Soğuk iskemi süresi (Dak)	87,2 ± 20	77,9±12	79,7±10	76,1±15
Sıcak iskemi süresi(San)	52,6±33	48,6±14	52,25±17	44,6±9
Donör yaşı	51,6±11	50,4±9	50,1±8	50,7±11
HLA AB mismatches	1,8 ± 0,8*	1,5±0,7	1,4 ± 0,7	1,7 ± 0,8
HLA DR mismatches	0,6 ± 0,7	0,8±0,7	0,8 ± 0,8	0,9 ± 0,6
Diyaliz süresi	27±17	22,8±30	16,9±16**	29±39
Diyaliz tipi HD/PD	32/7	27/5	13/2	14/3
Preemptif transplantasyon	1	6	4	2

* p≤0,05 vs grup II , ** p≤0,05 vs grup II ve III

Tüm hastalar değerlendirildiğinde 1., 6. ve 12 ay sonunda akut rejeksiyon sayısı sırasıyla 8, 13 ve 16 olarak tesbit edildi. Özellikle 12. ay sonu itibariyle gruplara göre değerlendirme yapıldığında Grup I (kontrol) 9 hasta (%22,5), Grup IIA (Daclizumab) 4 hasta (%21) ve Grup IIB (Basiliximab) 3 hasta (% 16,3) olarak tesbit edildi. Graft kaybı ve ölüm oranlarında kontrol grubunda 3 hastada graft kaybı ve 4 hastada ise ölüm yaşanırken diğer gruplarda ne greft kaybı ne de ölüm gözlenmedi. Ayrıca hastalarda ilk 12 ayda yeni gelişen hipertansiyon, diabet ve hiperlipidemi takip edildi. Hipertansiyonlu hasta sayısı kontrol grubunda 28 (%70) ve bunların 8 tanesi yeni tanı hipertansiyonu. Grup IIA'da

toplam 11 (%57) hasta hipertansif idi, 6 hasta yeni tanı ve grup IIB'de 15 hasta (%78) Hipertansif idi. 11 hastada yeni tanı HT tesbit edildi. Yeni tanı DM gelişen hasta grup I'de 4, grup IIA'da 2 ve Grup IIB'de 2 olarak tesbit edildi. Yeni tanı hiperlipidemili hasta sayısı ise sırasıyla 30,13 ve 11 olarak tespit edildi.

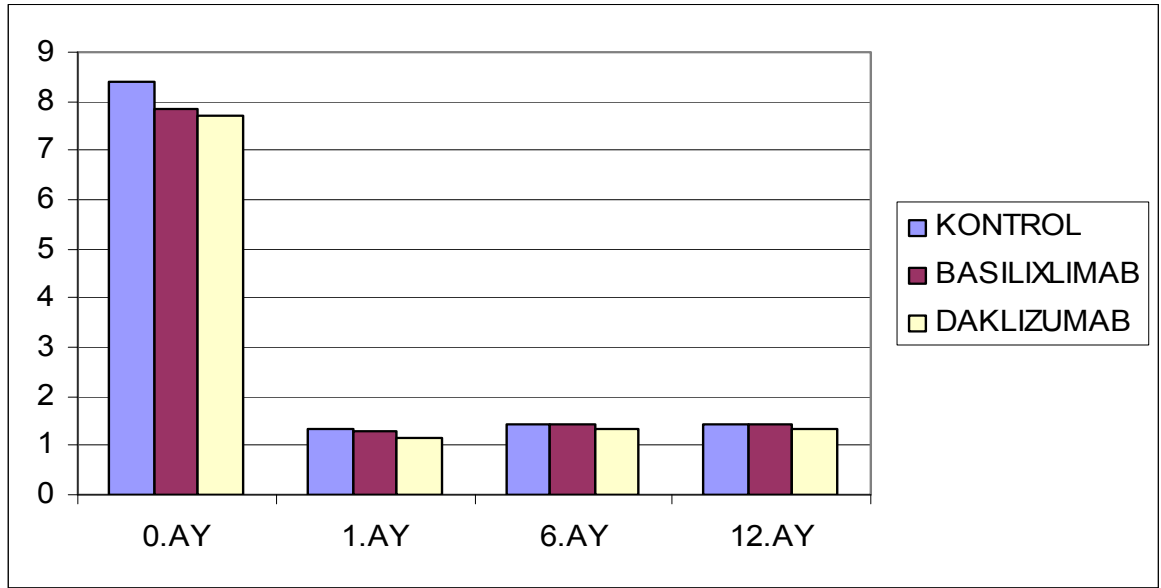
Tablo 2. Post transplant 6 ve 12 ayda rejeksiyon oranları, graft ve hasta sağkalımı

	Grup I (Kontrol) (n=40)	Grup II IL2RA (n=38)	Grup IIA (Daclizumab) (n=19)	Grup IIB (Basiliximab) (n=19)
Akut rejeksiyon (<3 ay)	6 (%15)	7(%18,4)	4 (%21)	3 (%16,3)
Akut rejeksiyon (>3 ay)	9 (%22,5)	7(%18,4)	4 (%21)	3 (%16,3)
Graft kaybı	3 (%7,5)	0	0	0
Ölüm	4 (%10)	0	0	0

Tablo 3. Post transplant infeksiyonlar ve 12 ay itibariyle yeni gelişen hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi insidensleri

	Grup I (Kontrol) (n=40)	Grup II IL2RA (n=38)	Grup IIA (Daclizumab) (n=19)	Grup IIB (Basiliximab) (n=19)
CMV infeksiyonu	2	0	0	0
Fungal infeksiyon	2	2	1	1
Hipertansiyonlu hasta	28 (%70)	26(%68)	11 (%57)	15 (%78)
Yeni tanı Hipertansiyon	9 (%22,5)	17 (%44,7)	6 (%31,5)	11 (57,8)
Yeni tanı Diabet	4 (%10)	4 (%10,5)	2 (%10,5)	2 (%10,5)
Yeni tanı Hiperlipidemi	30 (%75)	24 (%63,1)	13 (%68,4)	11 (%57,8)
Hospitalizasyon sayısı	12	8	5	3

Grafik 1. Tranplant öncesi ve post transplant 1, 6 ve 12. aylarda kreatinin (mg/dl) değerlerindeki değişim



TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezlikli hasta sayısı her yıl yaklaşık % 6-8 oranında artarak gelecekte ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak önümüzde durmaktadır (13). Renal transplantasyon sayıları son yıllardaki medikal ve immunolojik gelişmelere paralel olarak hızla artış göstermektedir. Renal transplantasyonun önündeki en önemli sorun akut rejeksiyon ve immünosüpressiflere bağlı gelişen infeksiyon ve maligniteler gibi yan etkilerdir. Kadavra donörden renal transplant alıcılarında ilk yıl içinde akut rejeksiyon gelişenlerde tahmini greft sağkalımı 8,8 yıl iken, rejeksiyon gelişmeyenlerde bu süre 17,9 yıldır (13).

Son yıllarda hem basiliximab hem de dacluzimab kullanımını plasebo kontrollü çalışmalarla karşılaştırıldığında akut rejeksiyon oranlarını %16 ile 34 arasında azalttığı gösterilmiştir. Öncelikle her iki ilacın Faz III klinik çalışmaları tamamlanmıştır. Nashan ve ark 1997'de Lancet de yayınladıkları çalışmada ikili immünsüpressif alan 190 hastaya basiliximab ve 186 hastaya plasebo verilmiş ve akut rejeksiyon oranı sırasıyla %34 ve %52 olarak tesbit edilmiştir (14). Basiliximabla yapılan diğer faz III çalışmada ise Kahan ve ark ikili immünsüpressif alan 173 renal transplantlı hastaya basiliximab ve 173 'ünede plasebo vermişler ve 12 aylık takipte akut rejeksiyon oranlarını sırasıyla %37 ve %54 bulmuşlardır (15). Daclizumabla yapılan faz III çalışmalardan birincisinde Vincenti ve ark kadaverik 3'lü tedavi alan 126 hastaya 5 doz daclizumab ve 134 hastaya plasebo vermişler ve akut rejeksiyon oranlarını sırasıyla %22 ve %35 olarak tesbit etmişlerdir (16). İkinci çalışmada ise Nashan ve ark ikili tedavi alan 116 hastaya 5 doz daclizumab ve 111 hastaya ise plasebo vermişler ve 6 ay sonundaki akut rejeksiyon oranları %28 ve %47 olarak bulunmuştur (17). Bu dört faz III çalışmada da IL2RA'nın akut rejeksiyon oranlarını anlamlı olarak düşürdüğü tespit edilmiş ve ilaçlar FDA onayı alarak piyasaya çıkmıştır. Her dört çalışmada da kontrol gruplarında akut rejeksiyon oranları %35 ile %54 arasında değişmekte olup çok yüksek tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubundaki oran %22.5 olup bu dört çalışmadaki IL2RA alan gruplardan bile düşük gözükmetedir. Farklılık bu gruplardaki hastaların tümünün kadaverik ağırlıklı transplantasyon olması ile açıklanabilir. Hastalarımızın çoğu düşük riskli canlı vericili nakillerdi. Ayrıca Türk ırkının kalsinörin inhibitörlerine olan hassasiyeti ve çalışma grubumuzdaki hasta sayılarının az olması dikkate alınmalıdır.

IL2RA'ı kullanıma girdikten sonra özellikle kontrol grubu ve diğer poliklonal antikorlarla çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Basiliximabla yapılan Ponticelli ve ark çalışmasında üçlü protokol alan (CyA, azothiopirin, steroid) 168 hastaya basiliximab ve 172 hastaya plasebo verilmiş ve 6 aylık akut rejeksiyon oranları basiliximab grubunda %20.8, kontrol grubunda ise %34.9 olarak

bulunmuştur (18). Kreatinin seviyeleri de basiliximab grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Folkman ve ark yaptığı prospektif randomize çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış. Grup 1'deki (n=25) hastalara CyA, azothiopirin ve steroid, grup 2'deki (n=23) hastalara CyA, MMF ve steroid, grup 3'deki (n=23) hastalara ise CyA, azothiopirin ve basiliximab uygulanmıştır. 6 aylık akut rejeksiyon oranları değerlendirildiğinde grup 3'ün grup 1'den anlamlı olarak düşük olduğu fakat grup 2 ile farksız olduğu bulunmuştur (19).

Diğer bir çalışmada ise Hindistan'da canlı donörden transplant yapılan 110 hastaya basiliximab uygulanmış, 286 hasta ise kontrol grubu olarak alınmıştır. 14 aylık takipte akut rejeksiyon oranları basiliximab grubunda %21 ve kontrol grubunda %46 olarak tespit edilmiştir. Graft ve hasta sağ kalımları farklı bulunmamıştır. Kreatinin değerleri ise basiliximab grubunda 1.4 ± 0.5 kontrol grubunda 1.5 ± 0.3 olarak bulunmuştur (20). Boggy ve ark yaptığı çalışmada ise 286 kadaverik transplant, retrospektif olarak dört gruba bölünmüş. Grup 1 (78 hasta) basiliximab, CyA, MMF, steroid, grup 2 (n=33) basiliximab, CyA, azothiopirin, steroid, grup 3 (n=64) CyA, MMF, steroid ve grup 4 (n=111) CyA, azothiopirin, steroid almıştır. Basiliximab alan grup 2'de akut rejeksiyon oranı grup 4'e göre anlamlı düşük bulunmuştur. Fakat grup 1 ile grup 3 arasında yani MMF'li gruplar arasında fark bulunamamıştır (21).

Lawen ve ark yaptığı çalışmada %80'i kadaverik olan 59 hastaya basiliximab ve 64 hastaya plasebo vermişler ve 6 aylık takipte akut rejeksiyon oranlarını sırası ile %15.3 ve %26.6 bulmuşlardır (21). Bir diğer çalışmada ise %60'ı kadaverik 70 hastaya basiliximab ve 68 hastaya ATG uygulanmış. Akut rejeksiyon oranları 6 aylık takipte her iki grupta da %19, 12 aylık takipte ise %19'a %20 olarak bulunmuştur. Graft ve hasta sağkalım açısından fark bulunmamıştır.(23) Lebranchu ve ark yaptığı çalışmada tamamı kadavra kaynaklı 50 hastaya basiliximab, 50 hastaya da ATG uygulanmış. 6 aylık takip sonunda akut rejeksiyon oranları her iki grupta da %8 olarak bulunmuştur. Graft sağkalımı %100'e %96 ve hasta sağkalımı %98'e %94 olarak bulunmuş. Aralarında istatistiksel fark bulunmamıştır (24).

Kodev ve ark yaptığı bir retrospektif çalışmada kadaverik 100 hasta basiliximab almış ve 26 hastaya OKT3 uygulanmıştır. Basiliximab grubundaki akut rejeksiyon oranları %14 ve OKT3 grubunda ise %34 olarak tespit edilmiştir. Graft ve hasta sağkalım oranlarında fark tespit edilmemiştir (25). OKT3'le yapılan diğer bir çalışmada 245 kadaverik hasta 3 gruba ayrılmış. 94 hastaya (grup 1) OKT3, standart steroid, CyA (3-6 günlük gecikme ile başlanmıştır) ve MMF verilmiş. 96 hasta (grup 2) basiliximab, standart doz steroid, CyA ve MMF, 55 hasta (grup 3) erken steroid çekilmesi, MMF ve CyA verilmiştir. 1 yıllık takipte akut rejeksiyon oranları grup 1'de %28, grup 2'de %15, grup 3'de ise %16 olarak bulunmuştur. Grup 1'de hem grup 2 ve hem grup 3'e göre anlamlı yüksek bulunmuştur (26). Balbontin ve ark yaptığı bir çalışmada %67'si kadaverik olan 92 hastaya basiliximab ile indüksiyon tedavisi yapılmış ve 72 hastaya ise indüksiyon uygulanmamıştır. 6 aylık akut rejeksiyon oranlarında %9'a %22 oranında anlamlı fark tespit edilmiştir (27). Martin-Garcia ve ark yaptığı bir çalışmada %100'ü canlı donörden transplant yapılan 35 hastaya CyA, steroid, 35 hastaya basiliximab, CyA ve steroid ve 25 hastaya ise basiliximab, Tac ve steroid uygulanmış. 1. grupta akut rejeksiyon oranları diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur (28). Leonardi ve ark yaptığı retrospektif bir çalışmada basiliximab alan 51 hasta ile indüksiyon tedavisi almayan 46 hasta karşılaştırılmış, 3 aylık takipte akut rejeksiyon oranları %2'ye %17.4 gibi basiliximab grubunda anlamlı düşük bulunmuştur. Graft ve hasta sağkalım açısından fark bulunmamıştır (29). Tullius ve ark yaptığı bir diğer çalışmada ise kadaverik kaynaklı ATG alan 62 hasta ile basiliximab alan 62 hasta karşılaştırılmış. 1 yıl sonunda akut rejeksiyon oranları ATG alan grupta %35, basiliximab alan grupta %32 olarak tespit edilmiştir. İlginç olarak ATG alan grupta hasta sağkalım oranı %100 iken basiliximab alan grupta %93.5 olarak bulunmuştur (30). Yüksek riskli hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada ise kadaverik 126 hasta basiliximab, 136 hasta ise indüksiyon tedavisi almamış, 6 aylık takip sonrasında akut rejeksiyon oranlarında basiliximab grubunda %4.5'lik

orana karşı indüksiyon almayan grupta %37.5 gibi ciddi yükseklik tespit edilmiştir (31).

Daklizumabla yapılan çalışmaları gözden geçirecek olursak Ekberg ve ark yaptığı bir çalışmada %100'ü ilk kadaverik renal transplant olan 267 hastaya 5 doz daklizumab ve 268 hastaya ise plasebo vermişler ve akut rejeksiyon oranlarının %27.7'ye %43.3 olduğunu bulmuşlardır. Graft surveryi açısından fark bulunmamış fakat hasta sağkalımı açısından daklizumab grubu daha iyi bulunmuştur (32). Bir diğer çalışmada 290 kadaverik hasta 3 gruba ayrılmış. Grup 1 (70 hasta) 1 mg/kg daklizumab 2 hafta aralarla 5 doz, grup 2 (74 hasta) 2 mg/kg 2 haftalık aralarla 2 doz ve grup 3 (22 hasta) indüksiyon tedavisi almamıştır. Akut rejeksiyon oranları sırasıyla %18, %8, %36 olarak bulunmuş ve 2 mg/kg daklizumabın daha etkili olduğu yorumunu yapmışlardır (33). Lacha ve ark yaptığı çalışmada kadaverik 28 hasta iki gruba bölünmüş. 14 hastaya daklizumab ve 14 hastaya OKT3 uygulanmıştır. 6 aylık takipte daklizumab grubunda 6 hastada ve OKT3 grubunda 8 hastada akut rejeksiyon bulunmuştur. Kreatinin seviyeleri benzer bulunmuştur (34).

Literatürde IL2RB ile yapılmış iki adet metaanaliz mevcuttur. Webster ve ark yaptığı metaanalizde 38 çalışma taranmış ve 16 çalışma indüksiyon almayan yada plasebo alan hastalar, 14 çalışmada ise poliklonal antikorlarla karşılaştırma yapılmıştı. 1 çalışmada IL2RA alan grup hem kontrol hemde poliklonal antikor alan grupla karşılaştırılmıştı. 2 çalışmada ise 2 doz'a 2 doz daklizumab ve basiliximab karşılaştırılmıştı. %59 hastada basiliximab, %30 hastada daklizumab kullanılmıştı. Kontrol grubuna göre IL2RA alan grupta 6 aylık biyopsi kanıtsız rejeksiyon oranlarında %34, biyopsi kanıtlılarda %36 azalma tespit edilmişti. 1 yıllık graft kaybında ise fark yoktu (35). Adu ve ark yaptığı çalışmada ise 8 plasebo kontrollü randomize çalışma taranmış ve IL2RA larının akut rejeksiyon oranlarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş sağladığı fakat mortalitede fark olmadığı görülmüştür. 1 yıllık takipte infeksiyon, malignite ve CMV yönünden kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Daklizumab ve basiliximab grupları arasında akut rejeksiyon açısından fark bulunmamıştır (36).

Literatürde 2 doz daklizumab, 2 doz basiliximab karşılaştırılması yapılan iki adet çalışma mevcuttur. Lin ve ark yaptığı çalışmada 58 hastanın 30'una 2 doz basiliximab, 28 hastaya ise 2 hafta ara ile 2 doz daklizumab uygulanmıştır. İlk 6 ayda basiliximab grubunda akut rejeksiyon yok iken, daklizumab grubunda %21.4 bulunmuştur. 12 ayda her iki gruptan birer hasta ölmüştür. Çalışmanın sonunda 2 doz basiliximabın, 2 doz daklizumabdan daha etkili olduğu yorumunu yapmışlardır (37). Diğer çalışmada ise 32 hastaya 2 doz basiliximab ve 14 hastaya 2 doz daklizumab uygulanmış. 6 aylık takip sonunda akut rejeksiyon oranları %6'ya %7 olarak bulunmuştur. Kreatinin seviyelerine bakılırsa basiliximab grubunda 1.57 mg/dl ve daklizumab grubunda 1.89 mg/dl olarak tespit edilmiştir (38). Bizim çalışmamızda da IL2RA alan grupta akut rejeksiyon oranları düşük fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır. Fakat graft sürvisi ve hasta sağ kalımı IL2RA alan grupta düşüktü. Şayet çalışma hastası sayısı yüksek olsaydı akut rejeksiyon oranları da anlamlı olabilirdi.

Tolerebilite açısından bakıldığında IL2RA'larının plasebodan ayırt edilemeyen bir güvenlik profiline sahip olduğu görülmüştür. Özellikle Ponticelli'nin çalışmasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 12 aylık infeksiyon oranlarının %65.5'a %65.7 olarak birbirine eşit olduğu görülmüştür. CMV infeksiyon oranları ise %17.3'e %14.5 olup istatistiksel anlam içermemektedir. Neoplazi gelişimi ise 3 hastaya 6 hasta olup istatistiksel anlam ifade etmemektedir (18). 7800 renal transplant hastasını içeren bir kayıt analizinde ise 2 yıl izlemde graft kaybı riskinin IL2RA almayan gruba göre alanlarda %17 oranında azalma olduğu görülmekte ayrıca düzeltilmiş mortalite riski de %21 oranında azalmaktadır. Lenfoproliferatif hastalık riskindedeki poliklonal gruba göre anlamlı azalma mevcuttu (38). Sollinger ve ark çalışmasından ise 138 transplant hastasında yan etki görülme oranı ATG alan grupta %42, basiliximab alan grupta %11 olarak bulunmuştur. Her iki kolda da malignite, infeksiyon ve ölüm riski eşit bulunmuştur (23).

Klinik çalışmalarda poliklonal antikor kullanımının IL2RA kullanımına göre daha sık CMV infeksiyonu ve hastalığı eğilimi ortaya çıkardığı görülmektedir.

116 renal transplant alıcısında retrospektif olarak basiliximab ve OKT3 kullanımı sonrası 100 günlük CMV enfeksiyonu ve hastalığı taranmış ve basiliximablı grupta viremi yada hastalık gelişmezken OKT3 alan 26 hastada gelişmiştir (40). Bizim çalışmamızda CMV enfeksiyon oranı IL2 alan grupta hiç görülmezken, kontrol grubunda 2 hastada görülmüştür.

Zenci diyabetik ve pediatrik alt gruplardada çalışmalar mevcut olup sonuçlar benzerdir (41-43). Literatürde yeni gelişen hipertansiyon, diabet ve hiperlipidemi ile ilgili fazla bilgi yoktur. Bizim çalışmamızda özellikle değerlendirilmiş, IL2RA grubunda düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

SONUÇ

Bu çalışma günlük pratikteki kullanılan dozlar ile basiliximab 2 doz'a dacliumab 5 doz karşılaştırılan ilk çalışmadır. Çalışmamız IL2RA'nın erken dönemde akut rejeksiyon oranlarını benzer oranda düşürdüğünü ve düşük yan etki profiline sahip olduğunu göstermiştir. Historik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında IL2RA'li protokollerin önemli bir avantajı gözlenmemiştir. Ancak çalışmanın retrospektif olması, nisbeten küçük hasta sayıları içermesi nedeniyle bu gözlemimizin daha fazla sayıda hasta içeren prospektif çalışmalarla doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Hasta grubumuzun canlı donörden yapılması, diyabetik hasta içermemesi, marjinal donör kullanılmaması ve doku uyumunun iyi olması nedeniyle ülkemizin ekonomik koşullarında göz önünde bulundurularak bu tür düşük riskli hastalarda IL2RA'nın kullanılmasının tekrar tartışılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. P. Keown, D. Niese and International Sandimmun Neoral Study Group, *Kidney Int* 1998; 54: 938.
2. T.H. Mathew, blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation* 1998; 65: 1450.
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004 ; 4(3): 378-83.
4. Erek E. Kronik böbrek yetmezliği. *Nefroloji*, 1. baskı, Nobel tıp kitabevi, Ankara, sayfa 290-304, 2005
5. Erek E. Diyaliz. *Nefroloji*, 1. baskı, Nobel tıp kitabevi, Ankara, sayfa 305-344, 2005.
6. Boots JM, Christiaans MH, Van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004; 64: 2047-73.
7. Kılıçturgay K. *Sitokinler İmmunoloji* 2000. 2.baskı , 2000, 175-181.
8. Titiz Mİ: *Klinikte immünsupresyona steratejik yaklaşım. Renal transplantasyona pratik yaklaşım. 2.baskı, 2004, 53-73.*

9. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-23.
10. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53: 217-22.
11. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): 5-20.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
13. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000; 342: 605-12.
14. Nashan B, Moore R, Amlot P et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997; 350: 1193–98.
15. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. *Transplantation* 1999; 67: 276–84.
16. Vincenti F, Kirkman R, Light S et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. *N Engl J Med* 1998; 338: 161–65.
17. Nashan B, Light S, Hardie IR, Lin A, Johnson JR. Reduction of acute renal allograft rejection by daclizumab. Daclizumab Double Therapy Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 110-5.
18. Ponticelli C, Yussim A, Cambi V, et al. A randomized, double-blind trial of basiliximab immunoprophylaxis plus triple therapy in kidney transplant recipients *Transplantation* 2001; 72: 1261-7.

19. Folkmane I, Bicans J, Amerika D, Chapenko S, Murovska M, Rosentals R. Low rate of acute rejection and cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients with basiliximab. *Transplant Proc* 2001; 33: 3209-10.
20. Siwach V, Dhanda R, Aggarwal B, Singh B, Jain PK, Sarin PK. Early experience with simulect (basiliximab) induction in living donor renal allografting in India. *Transplant Proc* 2003; 35: 196-7.
21. Boggi U, Vistoli F, Del Chiaro M, Bartolo TV, Rizzo G, Mosca F. CSA/MMF/steroids versus CSA/AZA/steroids with and without basiliximab in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 3199-200.
22. Lawen JG, Davies EA, Mourad G, et al. Randomized double-blind study of immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with mycophenolate mofetil-containing triple therapy in renal transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 37-43.
23. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, Somberg K. Basiliximab versus antithymocyte globulin for prevention of acute renal allograft rejection. *Transplantation* 2001; 72: 1915-9.
24. Lebranchu Y, Bridoux F, Buchler M, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant* 2002; 2: 48-56.
25. Kode R, Fa K, Chowdhury S, et al. Basiliximab plus low-dose cyclosporin vs. OKT3 for induction immunosuppression following renal transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 369-76.
26. Kung SC, Parikh M, Fyfe B, Xiao SG, Sierka D, Heifets M, Moritz M, Anil Kumar MS. Simulect induction facilitates Neoral-based steroid-free immunosuppression in primary kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2004; 36(2 Suppl): 475-7.

27. Balbontin F, Kiberd B, Singh D, et al. Basiliximab widens the therapeutic window for AUC-monitored neoral therapy early after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(7): 2409-11.
28. Martin Garcia D, Martin Gago J, Mendiluce A, Gordillo R, Bustamente J. Tacrolimus-Basiliximab versus Cyclosporine-Basiliximab in renal transplantation "de novo": acute rejection and complications. *Transplant Proc* 2003; 35(5): 1694-6.
29. Leonardi G, Messina M, Giraudi 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.
30. Tullius SG, Pratschke J, Strobelt V, et al. ATG versus basiliximab induction therapy in renal allograft recipients receiving a dual immunosuppressive regimen: one-year results. *Transplant Proc* 2003; 35: 2100-1.
31. Wiland AM, Fink JC, Weir MR, et al. Should living-unrelated renal transplant recipients receive antibody induction? Results of a clinical experience trial. *Transplantation* 2004; 77: 422-5.
32. Ekberg H, Backman L, Tufveson G, Tyden G. Zenapax (daclizumab) reduces the incidence of acute rejection episodes and improves patient survival following renal transplantation Zenapax Study Groups. *Transplant Proc* 1999; 31: 267-8.
33. Stratta RJ, Alloway RR, Hodge E, Lo A; Pancreas Investigators Vital Outcomes Trial (PIVOT) Study Group. A multicenter, open-label, comparative trial of two daclizumab dosing strategies vs. no antibody induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids for the prevention of acute rejection in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients: interim analysis. *Clin Transplant* 2002; 16: 60-8.

34. Lacha J, Simova M, Noskova L, Teplan V, Vitko S. Zenapax versus OKT-3 prophylaxis in immunologically high-risk kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2001; 33: 2273-4.
35. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig JC. Interleukin 2 receptor antagonists for renal transplant recipients: a meta-analysis of randomized trials. *Transplantation*. 2004; 77: 166-76.
36. Adu D, Cockwell P, Ives NJ, Shaw J, Wheatley K. Interleukin-2 receptor monoclonal antibodies in renal transplantation: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 789.
37. Lin M, Ming A, Zhao M. Two-dose basiliximab compared with two-dose daclizumab in renal transplantation: a clinical study. *Clin Transplant* 2006; 20: 325-9.
38. Pham K, Kraft K, Thielke J, Oberholzer J, Sankary H, Testa G, Benedetti E. Limited-dose Daclizumab versus Basiliximab: a comparison of cost and efficacy in preventing acute rejection. *Transplant Proc* 2005; 37: 899-902
39. Cherikh WS, Kauffman HM, McBride MA, Maghirang J, Swinnen LJ, Hanto DW. Association of the type of induction immunosuppression with posttransplant lymphoproliferative disorder, graft survival, and patient survival after primary kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 76:1289-93.
40. Chowdhury S, Kode RK, Ranganna K, et al. Induction strategy using basiliximab combined with mycophenolate MMF and immediate low-dose cyclosporin is steroid sparing and more effective than OKT3. *Transplant Proc* 2001; 33: 1057-8.
41. Kahan BD, Rajagopalan PR, Hall M. Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among renal allograft recipients treated with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. United States Simulect Renal Study Group. *Transplantation* 1999; 67: 276-84.

42. Thistlethwaite JR Jr, Nashan B, Hall M, Chodoff L, Lin TH. Reduced acute rejection and superior 1-year renal allograft survival with basiliximab in patients with diabetes mellitus. The Global Simulect Study Group. *Transplantation* 2000; 70: 784-90.
43. Offner G, Broyer M, Niaudet P, et al. A multicenter, open-label, pharmacokinetic/pharmacodynamic safety, and tolerability study of basiliximab (Simulect) in pediatric de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 961-6.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tüm asistanlık ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve yaklaşımlarıyla gerek tıbbi gerek insani manada hep yanımda olan, insan onuruna ve meslek haysiyetine saygıyı öğrendiğim tez hocam Prof. Dr. Mustafa GÜLLÜLÜ ve Prof. Dr. Kamil DİLEK'e, Yan dal uzmanlık eğitimim süresince her türlü desteklerini yanımda hissettiğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN, Prof. Dr. Mahmut YAVUZ ve Doç. Dr. Alpaslan ERSOY'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Şazi İMAMOĞLU'nun şahsında üzerimde emeği bulunan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine şükranlarımı sunarım.

Nefroloji bilim dalında çalıştığım sürece özverileri ve çalışkanlıklarıyla destek olan, bu onurlu mesleği hakkıyla yerine getirdiklerine inandığım nefroloji, romatoloji, hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon ünitelerinin doktor, hemşire, personel ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Doğduğumuz günden beri hep yanımda hissettiğim aileme, bana her zaman destek olan ve anlayış gösteren eşim Esra, çocuklarım Serhat ve Semih'e sonsuz şükran duygularıyla.

ÖZGEÇMİŞ

24.06.1971 yılında Konya'da doğdum. İlkokul Seydişehir'de okudum. Ortaokul'u Konya Mevlana Ortaokulu'nda okudum. Lise eğitimimi Konya Gazi Lisesi'nde tamamladım. 1989 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 6 yıllık eğitimimi tamamladıktan sonra Konya Seydişehir Taraşçı Sağlık Ocağı'na atandım. 14 ay bu bölgede hizmet verdikten sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 18 ay çalıştım. 1998 Nisan dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ihtisasıma başladım. Ağustos 2003 yılında İç Hastalıkları uzmanı oldum ve aynı yıl Nefroloji Bilim Dalında yan dal araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.