

Böbrek Transplantasyonunda Kullanılan İmmünsüpresif İlaçların Değerlendirilmesi

The Evaluation Immunosuppressant Drugs in Renal Transplantation: Review

Dr. Sevgi MİR,^a
Dr. Betül SÖZERİ,^a
Dr. Orhan Deniz KARA,^a
Dr. Ertuğ TOROSLU^a

^aÇocuk Nefrolojisi BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 09.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 19.01.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Betül SÖZERİ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefrolojisi BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
betulsozeri@yahoo.com

ÖZET Böbrek nakli, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan tedavi seçeneklerinden biridir. Böbrek nakli yapılan hastalarda yaşanan en önemli sorunlardan biri, nakil edilen organın (greftin) alıcı tarafından reddidir. Greft sağ kalımı immünsüpresif ilaçların etkililiği ve uygulanabilirliği arasındaki dengenin sağlanmasına bağlıdır. Son zamanlarda böbrek nakilli hastalarda kullanılan immünsüpresif tedavinin etkililiğindeki artış ile etkili immünsüpresyon sağlanmış, bu sayede rejeksiyon sıklığı azalırken, greft sağ kalımı artmıştır. Bunun için çok sayıda ilaç kullanılmaktadır. Kullanılan ilaçlar arasında; kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri, antiproliferatif ilaçlar (azotiopurin, mikofenolat mofetil), mTOR inhibitörleri (sirolimus, everolimus), antitimosit globulin (ATG), muromonab (OKT3), alemtuzumab, rituksimab, anti interlökin (IL)-2 reseptör antikorları ve sitotoksik T-hücre immünglobulini (LEA29Y), FTY 720 yer almaktadır. Bu ilaçlar, immün sisteminin birden çok basamağına etki etmektedir. Greft sağ kalımı ve iyi hasta izlemi için immünsüpresiflerin yakın monitörizasyonu gerekmektedir. İlaç tedavisinin bireyselleştirilmesi ile hem ilaç etkililiğinde artış hem de yan etki sıklığında azalma sağlanabilmektedir. Bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinin oluşturulmasında farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik faktörler rol oynamaktadır. Bu çalışmada en sık kullanılan immünsüpresif ilaçların etki mekanizmaları, birbirleriyle etkileşimleri, yan etkileri yanı sıra farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik faktörlerin etkileşimi ile bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımı anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek nakli; ilaç monitörizasyonu; farmakogenetik; farmakokinetik, çocuklar

ABSTRACT Renal transplantation is the treatment of choice for children with end-stage renal disease. One of the most important problems in renal transplantation is graft rejection. Graft survival is dependent upon achieving a balance between immunosuppressant efficacy and tolerability. Organ rejection rates have decreased in recent years due to the improved efficacy of immunosuppressant. Several drugs are used to increase graft survival. Among these drugs, corticosteroids, calcineurin inhibitors, anti-proliferative drug (azathiopurine, mycophenolate mofetil), mTOR inhibitors (sirolimus, everolimus), anti-timosit globuline (ATG), muromonab (OKT3), alemtuzumab, rituximab, anti IL-2 receptor antibodies, cytotoxic T cell immunoglobulin (LEA29Y), and FTY 720 which affect more than one step of immune mechanisms. Monitoring of immunosuppressive therapy in renal transplant recipients is essential for survive of good patient and graft survival. Individual drug therapy may both increase effectiveness and decrease side effect profile of the drugs. Drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as pharmacogenetics, all play a role in customizing treatment to the individual patient. In this reviewed, the most commonly used immunosuppressive drugs are discussed based on mechanisms of action, interaction with each other, side effects, monitorizations, and pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacogenetic features in accordance with individualized treatment approach.

Key Words: Kidney transplantation; drug monitoring; pharmacogenetics; pharmacokinetics, pediatrics

Böbrek nakilli hastalarda immünsüpresif tedavinin izlemi, hasta ve greft sağkalımı açısından önem taşır. Geçen 10 yıl içinde tedavi protokollerinde anlamlı değişiklikler olmuştur. Tedavinin başlangıç ve idame dönemlerindeki ilaç sayısı, çeşitliliği ve etkililiğindeki artış ile etkili immünsüpresyon sağlanmış, bu sayede rejeksiyon sıklığı azalırken greft sağkalımı artmıştır.

Ayrıca çapraz benzerlik testlerinde ilerlemeler, donör spesifik alloantijenlerin ve antikor aracılı rejeksiyonunu immünolojik olarak tanınması da (C4d boyaması gibi) bu gelişmelere katkıda bulunmuştur.¹

İmmünsüpresif tedavinin ilk olarak kullanıma girmesi ile kadeverik transplantasyonda greft sağkalımı ilk yılda %40'larda iken, günümüzde %95'lere yükselmiş, benzer şekilde ilk yıl içerisinde rejeksiyon oranı ise %80'lerden %15'lere kadar gerilemiştir.²⁻⁴

Tüm bu ilerlemelere rağmen hala akut hücre- sel ve antikor aracılı rejeksiyon görülebilmekte, ancak bunların çoğu tedavi edilebilmekte ve geri döndürülebilmektedir.

Böbrek naklinde immünsüpresif tedavinin amacı, başlangıçta sadece akut rejeksiyon riskini azaltmak, greft ve hasta sağkalımını yükseltmek iken, günümüzde iki ana hedef vardır;

1. Minimizasyon stratejileri ile ilaçların yan etkisini azaltarak greft fonksiyonlarını korumak ve rejeksiyon riskini azaltmak,

2. Kronik allogreft nefropatisi (KAN)'ni tedavi etmektir.⁵⁻⁹

Bu çalışmada, böbrek nakli yapılan hastalarda bugüne kadar kullanılan tedavi protokollerinin ışığında ilaçların etki mekanizmaları, birbirleriyle etkileşimleri, yan etkileri ve monitörizasyonu tartışılmıştır.

İMMÜNSÜPRESİF İLAÇLAR

KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler (KS), B-hücre, T-hücre, makrofaj ve endotel hücrelerini etkileyerek güçlü bir immünsüpresif ve antiinflamuar etki oluştururlar. Sitoplazmik glukokortikoid reseptörlere bağlanarak nükleusa ulaştıktan sonra kendine özgü reseptörle-

re bağlanarak DNA transkripsiyonunu etkileyerek sitokin gen kopyalanmasını inhibe ederler. Özellikle nükleer faktör kappa B (NF-κB) inhibisyonu ile proinflamuar sitokinlerin [interlökin (IL)-1, 2, 3, 6, interferon-alfa (IFN-α)] sentezini azaltırlar.^{10,11} Yüksek dozlarda ise reseptörden bağımsız olarak apoptoza yol açtığı da belirtilmektedir.^{11,12}

KS'lerin oral absorpsiyonu iyi olup, %70-90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Organ naklinin preoperatif ve postoperatif döneminde yüksek doz steroid tedavisi (300-2.500 mg) uygulanır. İndüksiyon sonrası ilk 6 ayda 5-10 mg/gün'e, 1-2 yıl içinde 5 mg/gün aşırıya geçilir. Akut hücre sel rejeksiyon tedavisinde 125-1.000 mg/gün olarak 2-3 gün süreyle verilir ve 4-8 haftada doz azaltılır.¹³

KS tedavisinin hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, hiperlipidemi, büyüme geriliği gibi pek çok yan etkisi olduğundan, mümkün olan en kısa sürede doz azaltılması gerekmektedir.¹³

Bu ilaçların kısa dönemde sonlandırılması (nakil sonrası 1-3 hafta içinde) ile akut rejeksiyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma riski artar ve greft sağkalımı azalır. Bu nedenle başlangıç döneminde anti-IL-2 reseptör antikor tedavilerinin (basiliximab, daklizumab gibi) eklenmesi gerekmektedir.^{14,15} KS'lerin geç dönemde sonlandırılmasının ise -kısa dönemde sonlandırmaya göre daha iyi olsa da- KAN'ı arttırdığı ve nakilden 3-5 yıl sonra greft kaybına yol açtığı da gösterilmiştir.¹⁶ Sonuç olarak, kesinleşmiş bir steroidsiz immünsüpresif tedavi protokolü yoktur. Yüksek riskli hastalarda steroidsiz tedavi düşünülemez, ancak akut rejeksiyon riski olmayan hastalarda erken dönemde steroid azaltılmasına gidilebilir.¹⁷

KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

Kalsinörin inhibitörleri (KNİ), böbrek naklinde immünsüpresyonun temel taşıını oluşturmaktadır. Bunların kullanıma girmesi ile akut hücre sel rejeksiyon insidansında azalma görülmüştür. İmmün yanıtı seçici olarak inhibe ederler. KS'lerden farklı olarak nötrofillerin fagositik fonksiyonlarını inhibe etmezler. Aynı zamanda azatiopurin (AZA)'de olduğu gibi kemik iliğini baskılayıcı etkileri yoktur.^{18,19} Bu grup içinde siklosporin (Cyc) ve takrolimus (TAK) yer alır.

Bu ilaçların etkileri, kendilerine özgü sitoplazmik reseptör proteinlerine bağlanmaları ile ortaya çıkar. Cyc, siklofiline bağlanırken, TAK ise FK bağlayıcı protein-12 (FKBP-12) üzerinden etki gösterir. Oluşan bu bileşikler hücre içinde kalsinörin inhibisyonuna ve CD40 ligand ile protoonkojenlerin (*H-ras*, *c-myc*) kopyalanmasının bozulmasına yol açarak sitokin [IL-2, IL-4, IFN- γ , tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α)] üretimini ve lenfosit proliferasyonunu baskılamaktadır.²⁰

Bu ilaçların “tumor growth factor-alpha (TGF- α)” düzeyini arttırarak nakil edilen böbrekte fibrozis yaptığı gösterilmiştir.²¹

Bu ilaçların renal transplant hastalarında sıklıkla kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleri vardır. Özellikle kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, diltiazem, amlodipin ve nikardipin bu ilaçların kan düzeyini önemli ölçüde yükseltirken, nifedipin, isardipin ve felodipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ise kan düzeyini çok az etkilemektedir.²⁰

Her iki ilaç da tedavi protokollerinde yer almakta olup, bir arada kullanılmazlar.¹⁸⁻²⁰ KNİ'lerini yüksek oranda nefrotoksisiteye ve KAN'a yol açması nedeni ile kronik allogreft fonksiyon bozukluklarında diğer immünsüpresifler ile yer değişimi yapılır. Özellikle mikofenolat mofetil (MMF) ve mTOR inhibitörleri ile doz azaltılmasına gidilir.²²

Siklosporin

Fungal bir polipeptid olup, biyoyararlanımı %30-70 arasında değişmektedir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperlipidemi, jinjival hiperplazi, hiperkalemi ve hirsutismus gibi yan etkileri vardır. Serum düzeyi radyoimmünoassay yöntemi ile ölçülerek doz ayarlaması yapılmaktadır. Cyc'nin 120 dakikadaki (C₂) düzeyi 0-6. ayda 1.7 mg/mL, 6-12. ayda ise 1.2 mg/mL olmalıdır.²²⁻²⁴

Takrolimus

Makrolid antibiyotik olup, in vitro ortamda siklosporine göre 100 kat daha etkilidir. Kalsiyum bağımlı T-hücre reseptör sinyalini inhibe ederek, akut rejeksiyon sıklığı ve erken greft kaybını azaltır. Cyc gibi nefrotoksisiteye neden olurken, hiperlipidemi, hipertansiyon, sodyum retansiyonu ve kozmetik yan etkileri daha az görülmektedir. Pankreas adacık hücre toksisitesi yaparak posttransplant diabe-

tes mellitusa yol açar. Özellikle MMF ile birlikte kullanıldığında BK virüs (polyoma virus) nefropatisi Cyc kullanımına göre daha fazla görülmektedir.²⁵⁻²⁷ Başlangıç dozu 0.075 mg/kg/doz 2 x 1, idamede 0.1 mg/kg/gün olarak 6-36 ay kullanılmaktadır. Serum düzeyi 1-3 ayda 7-20 ng/mL, 4-12 ayda 5-15 ng/mL, 12-36 ayda 8-10 ng/mL olacak şekilde ayarlanmalıdır.

ANTİPROLİFERATİF AJANLAR

Bu grup ilaçlar içinde AZA ve MMF yer almaktadır. Her iki ajanda DNA sentezini ve de novo pürin sentezini inhibe ederek T ve B-hücre proliferasyonunu engeller.²⁸ Her iki ilaç da tek başına rejeksiyonda etkisizdir; bu nedenle KNİ ile birlikte kullanımları önerilmektedir.²¹

Mikofenolat mofetil

1995 yılından sonra kullanıma girmiş olup, inosin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe etmektedir. Seçici etki göstererek sitokin üretimini etkilemeden lenfositler üzerine antiproliferatif etki yapmaktadır. Hepatotoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite görülmez. En sık görülen yan etkileri lökopeni, ishal ve gastrointestinal sistem (GİS) irritasyonudur. Yüksek dozlarda kullanıldığında invaziv sitomegalovirüs (CMV) hastalığında artış görülmüştür.²¹ Hematolojik toksitesi nedeni ile AZA ile birlikte kullanılmamalıdır. MMF, 250-1.500 mg/gün 2 x 1 kullanılmakta, enterik kaplı mikofenolat Na ise 325-650 mg/gün 2 x 1 kullanılmaktadır, doz ayarlaması ampirik olarak yapılmaktadır.²⁹

Azatiopurin

6-Merkaptopurinin metaboliti olup, RNA sentezini bozarak etki eder. T-hücre aktivasyonunu ve promiyelositlerin proliferasyonunu inhibe ederek güçlü bir immünsüpresif etki oluşturmaktadır.³⁰ Bu etkisinden dolayı akut rejeksiyonun başlangıç tedavisinde kullanılmakta olup, rejeksiyon ataklarını önlemede etkisiz bulunmuştur.²¹ Genellikle 50-150 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Oral dozda biyoyararlanımı %50 düzeyindedir.¹³ Yan etkileri lökopeni, hepatit, skuamöz ve bazal hücreli cilt kanseridir.¹³ İlaç etkililiği kan düzeyinden bağımsız olduğu için kan düzeyinin monitörizasyonu gerekmemektedir.¹³

mTOR İNHİBİTÖRLERİ

Sirolimus ve everolimus bu grup içinde yer almaktadır. Bu ajanlar Target of Rapamisin (TOR) proteinine bağlanarak IL-2 yolağında sinyal iletimini baskılamaktadır. Ek olarak sirolimus T-hücre ölümünü indüklemektedir.³¹ Sirolimus, renal fonksiyonu bozuk olan hastaların glomerüler filtrasyon hızlarında düzelme sağlaması ve KAN görülm oranını azaltması nedeni ile son zamanlarda KNI'nin kesilme veya eliminasyon rejimlerinde kullanılmaktadır.³² Bazı çalışmalarda ise siklosporin ile birlikte kullanımında tek başına siklosporin kullananlardan daha yüksek kreatinin düzeylerine yol açtığı gösterilmiştir.³³

Yan etkileri, anemi, lökopeni, trombositopeni, hipokalemi, hipomagnezemi, ateş, yara iyileşmesinde gecikme, hiperlipidemi, oral ülser ve non-enfeksiyöz interstisyel pnömoni, periferik veya fasiyal ödem, nadiren de lisinopril alanlarda anjiyoödem, ve gastrointestinal sistem semptomları görülebilmektedir.^{34,35}

İlaçların doz ayarlaması serum düzeyinin tabiki ile yapılmaktadır serum düzeyi HPLC-MS ile ölçülmektedir. Sirolimus 24 saat, everolimus 12 saatlik serum düzeyi ile izlenmektedir.³⁶

ANTİTİMOSİT GLOBULİN

Antitimosit globulin (ATG), günümüzdeki en güçlü poliklonal immünglobulin antikorudur.^{37,38} Akut rejeksiyon profilaksisinde indüksiyon amaçlı kullanılmaktadır. Klasik tedavilerle (triple tedavi) yapılan indüksiyon tedavilerinde akut rejeksiyon sıklığı %33 oranında bildirilirken, ATG ile bu oran %23 gibi daha düşük bildirilmektedir.³⁹ Bununla birlikte, Shapiro ve ark.⁴⁰ tarafından steroidsiz TAK monoterapisini takiben ATG verilen 150 hastada 1 yıllık greft sağkalımı %92 olarak bildirilmiş, ancak akut rejeksiyon insidansı rölatif olarak daha yüksek bulunmuştur (%37). İntraoperatif uygulamada gecikmiş greft fonksiyonunun sıklığını azalttığı gösterilmiştir.⁴¹ İlk doz uygulamasında üşüme, titreme ve eklem ağrıları sık görülmektedir. Lökopeni ($< 3.000/mm^3$) ve trombositopeni ($< 50.000-100.000$) halinde ilaç dozu yarıya indirilmelidir. Bu değer daha da düşüğünde ilaç kesilmelidir.⁴²

MUROMONAB-CD3 (OKT3)

CD3'e karşı geliştirilmiş fare monoklonal antikorudur. T-hücre reseptörünün parçası olan CD3 molekülünün alt ünitelerine bağlanarak T-hücrelerini inaktif hale getirmektedir.⁴³ İndüksiyon ve rejeksiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Standart dozu 5 mg/gün olup, standart tedavi süresi 10 gündür. Tedavinin ilk günlerinde sitokin serbestleşme sendromu olarak adlandırılan hayatı tehdit eden reaksiyonların (ateş, üşüme, titreme, akciğer ödemi), yanı sıra nefrotoksisite, nörolojik, hematolojik ve enfeksiyöz komplikasyonlar görülebilmektedir.⁴³ Tedavi esnasında anti-CD3 antikor gelişimi olabilmekte ve bu durumlarda tedavi etkililiği azalmaktadır. Düşük doz KNI, MMF veya AZA ile birlikte kullanımında bu antikorların oluşumunu engellemektedir.⁴³

ALEMTUZUMAB

T-hücre, B-hücre, monosit/makrofaj ve "natural killer (NK)" hücre gibi CD34⁺ hücrelerde bulunan membran glikoproteini CD52'ye karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlardır.⁴⁴

Calne ve ark.⁴⁵ tarafından transplantasyon sonrası hastalarda düşük doz Cyc monoterapisi ile kombine olarak rejeksiyona karşı profilaktik olarak indüksiyon tedavisinde kullanılmış, 5 yıllık greft sağkalımında artış bildirilmiştir.

RİTUKSİMAB

Anti-CD20 monoklonal antikorudur. Antikor ilişkili rejeksiyon ve şiddetli T-hücre ilişkili rejeksiyonda kullanılabilir.⁴⁶ Nakil öncesi oluşan alloantikorların süpresyonunu sağlamaktadır.⁴⁶

ANTI-IL-2 RESEPTÖR ANTİKORLARI

Bu grup içinde daklizumab ve basiliksimab yer almaktadır. Anti-CD25 monoklonal antikorlarıdır. IL-2 üretimini azaltan KNI'lerin etkisini güçlendirdiği için birlikte kullanımında akut rejeksiyon riskini 1/3 oranında azaltmakta, ancak minimal toksik etkileri de ortaya çıkabilmektedir.⁴⁷

Greft kaybı, gecikmiş greft fonksiyonları ve mortalite açısından diğer ilaçlar ile fark bildirilmemiştir.⁴⁸ Her iki ajan da benzer etkililik ve güvenilirliğe sahiptir. Daklizumab daha pahalıdır.

Basiliximabın preoperatif ve postoperatif 4. günde uygulanması ile IL2- α reseptör bölgeleri 30-45 gün süreyle bloke olmaktadır.⁴⁸ Daklizumab ise preoperatif dönemde başlanmakta ve postoperatif 2 hafta aralarla 1 mg/kg dozda 5 kez verilerek IL2- α reseptör bölgelerinin 12 haftaya kadar bloke olması sağlanmaktadır.⁴⁹ Yapılan çalışmalarda bu ilaçlarla başarılı sonuçlar elde edilmiş, 1 yıllık greft sağkalımının %95'in üzerinde olduğu bildirilmiştir.⁴⁹

LEA29Y

İkinci kuşak sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA-4) immunglobulindir. Bir çalışmada, 6 ayın sonunda Cyc ile rejeksiyonu önleme oranları birbirleriyle benzer bulunmuştur.²⁵

FTY720

Mantar kökenli sfingosin analogu olan *myriocin* türevidir. Periferik kanda T ve B-hücre sayısını azaltırken, lenf nodülleri ve peyer plaklarında artırmaktadır. Lenfositlerin üzerindeki kemokin reseptörlerini değiştirerek, T-hücrelerinin transplante edilen organdan lenf dokularına doğru yönlendirilmesini sağlamaktadır.²⁵ Çok az yan etkisi olmasına rağmen ilk dozda geçici olarak bradikardi yapabilmektedir.⁵⁰

Böbrek naklinde kullanılan tüm bu immünsüpresif ilaçların genel özellikleri karşılaştırılmalı olarak Tablo 1'de sunulmuştur.

İLAÇ MONİTÖRİZASYONU

Böbrek nakli sonrasında efektif etkililik elde etmek için, kullanılan immünsüpresiflerin yakın monitörizasyonu gerekmektedir. İlaçların kan ve doku konsantrasyonu, etkililik ve toksisitesinin oluşmasında farmakokinetik, farmakodinamik ve farmakogenetik faktörler rol oynamaktadır.

Farmakokinetik, ilacın absorpsiyonu, biyoyararlanımı, dağılımı, proteinlere bağlanması, metabolizması ve eliminasyonu ile ilgilenmektedir.⁵¹ Farmakodinamik, zaman içinde etki alanındaki ilaç konsantrasyonu ile yan etki arasındaki ilişkiyi incelemektedir.⁵¹ Farmakogenetik ise ilaçları metabolize eden enzimleri ve transport proteinlerini kodlayan genlerdeki polimorfik değişimler sonu-

cunda ilaçların, farmakokinetik ve/veya farmakodinamiğinin genetik farklılığa bağlı olarak bireyler arasındaki değişmesini incelemektedir. Farmakogenetik, hastanın genetik profiline göre ilaç etkililiği ve toksisitesinin önceden tespit edilmesini sağlamaktadır. Böylece bireysel ilaç seçimi ve doz ayarlaması yapılabilmektedir.⁵² İlacın kan ve doku konsantrasyonu ve ilaç aktivitesi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Kan düzeyini etkileyen farmakogenetik değişkenler ilaç metabolize edici enzimler ve taşıyıcı proteinlerdir. Sitokrom p450 (CYP), alkol dehidrogenaz (ADH), dihidroprimidin dehidrogenaz (DPD) enzimleri Faz I enzimleri olarak, N asetiltransferaz (NAT), UDP-glukuroniziltransferaz (UGT), glutatyon-S-transferaz (GST), thiopurine methlytransferase (TPMT) ise Faz II enzimleri olarak sınıflandırılmaktadır.⁵³

Böbrek transplantasyonunda kullanılan immünsüpresifler ile bu enzimlerin ilişkisine bakıldığında; Cyc ve TAK, CYP3A ve p-glikoprotein (p-gp) yolu ile gastrointestinal sistemden metabolize edildiği görülmektedir. Bunun yanı sıra hücre membranında yer alan "multi drug resistance (MDR)" (*ABC1*) geni de bu her iki ilacın farmakokinetiğini etkilemektedir. *ABC1* gen polimorfizmini taşıyan kişilerde Cyc ve TAK'ın hücre içine geçişinde azalma olduğu ve daha düşük ilaç kan düzeyi olduğu gösterilmiştir.⁵⁴

Thiopurine methlytransferase (TPMT), 6-merkaptopurin (MP) S-metilasyonunu katalize ederek AZA'nın inaktif metabolitlere dönüşümünü sağlamaktadır. Genetik olarak TPMT eksik olan hastalarda 6 tioguaninin dokularda özellikle eritrositlerde birikmektedir. Bu da ilaç toksisitesine neden olmaktadır.⁵⁵ Bu gen polimorfizmi olan bireylerde uygun doz azaltımı ile etkili sonuçlar alınabilmektedir.⁵⁶ Buna karşılık olarak TPMT aktivitesi yüksek olan kişilerde AZA etkililiğinin azaldığı bildirilmektedir.^{57,58} TPMT aktivitesi ile renal transplantın kısa ve uzun dönem sonuçları arasında ilişki gösterilmiştir.⁵⁸ Bu nedenle tedavi öncesi enzim aktivitesinin gösterilmesi ile ilaç dozunda ayarlama önerilmektedir.

Sirolimus ise p-gp ve CYP3A için substrattır. Yapılan çalışmalarda CYP3A5 genotipini taşıyan

TABLO 1: Renal transplantasyonda kullanılan ilaçların özellikleri.

İlaç	Tanımlama	Mekanizma	Yan etki
Siklosporin	Fungal polipeptid	Kalsinörin inhibisyonu T-hücre baskılanması	Nefrotoksisite, hipertansiyon, diş eti hiperplazisi, hirsutizm, diabetes mellitus, hiperlipidemi
Takrolimus	Makrolid antibiyotik	Kalsinörin inhibisyonu T-hücre baskılanması	Diabetes mellitus, nörotoksisite
Sirolimus	Makrolid antibiyotik	T-hücre baskılanması	Hiperlipidemi, kalsinörin inhibitörlerinin toksisitesini artırır, gecikmiş yara iyileşmesi, gecikmiş greft fonksiyonu, pnömoni
Everolimus	Sirolimus türevi	T-hücre baskılanması	Hiperlipidemi, kalsinörin inhibitörlerinin toksisitesini artırır, gecikmiş yara iyileşmesi, gecikmiş greft fonksiyonu, pnömoni
Mikofenolat mofetil	Penisilin türevi	T ve B-hücre baskılanması	Gastrointestinal sistem irritasyonu, nötropeni, anemi
Azatiopurin	6- merkaptopurin analogu	Pürin sentez inhibitörü	Lökopeni, kemik iliği baskılanması, makrositoz, karaciğer toksisitesi
Antitimosit globulin	Poliklonal antikor	T-hücre baskılanması	Sitokin salınma sendromu, trombositopeni, lökopeni, serum hastalığı
OKT3	Monoklonal antikor (anti-CD3)	T-hücre baskılanması	Şiddetli sitokin salınma sendromu, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, gastrointestinal sistem belirtileri, santral sinir sistemi değişiklikleri
Alemtuzumab	Monoklonal antikor (anti-CD52)	B, T-hücre, monosit makrofaj ve NK hücre baskılanması	Orta düzeyde sitokin salınma sendromu, otoimmün pansitopeni
Basiliximab	Kimerik monoklonal antikor (anti-CD25)	T-hücre baskılanması	Nadiren hipersensitivite reaksiyonu
Daklizumab	İnsan monoklonal antikor (anti-CD25)	T-hücre baskılanması	Nadiren hipersensitivite reaksiyonu
LEA 29Y	Anti-CTLA-4	T-hücre baskılanması	Etkilliliği bilinmemekte
Ritiksumab	Kimerik monoklonal antikor (anti-CD20)	B-hücre lizisi	İnfüzyon ve hipersensitivite reaksiyonu
FTY720	Sfingosin analogu	T-hücrelerinin dokuya yönlendirilmesi	Bradikardi

bireylerde sirolimus kan düzeyi daha düşük bulunmuştur.⁵⁹ Buna rağmen *ABCBI* gen polimorfizmi ile ilişki gösterilememiştir.⁵⁹

Sonuç olarak, ilaçların yan etki ve terapötik etkililikleri arasındaki optimum denge, bireyselleştirilmiş ilaç tedavisi sağlanması ile oluşturulmaktadır. İlaç seçimlerinde ilaçların özellikleri ve birbirleriyle etkileşimlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra kişisel farklılıkların da göz önüne alınması daha etkili sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pei R, Lee JH, Shih NJ, Chen M, Terasaki PI. Single human leukocyte antigen flow cytometry beads for accurate identification of human leukocyte antigen antibody specificities. *Transplantation* 2003;75(1):43-9.
2. Vincenti F. A decade of progress in kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77(9 Suppl):S52-61.
3. Zhang R, Kumar P, Ramcharan T, Reisin E. Kidney transplantation: the evolving challenges. *Am J Med Sci* 2004;328(3):156-61.
4. Cardarelli F, Saidman S, Theruvath T, Toloff-Rubin N, Cosimi AB, Pascual M. The problem of late allograft loss in kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol* 2003;55(1):1-11.
5. Kirk AD, Mannon RB, Swanson SJ, Hale DA. Strategies for minimizing immunosuppression in kidney transplantation. *Transpl Int* 2005;18(1):2-14.
6. Pascual J, Marcén R, Ortuño J. Renal function: defining long-term success. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 6:vi3-vi7.
7. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349(24):2326-33.
8. Cornell LD, Colvin RB. Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(3):229-34.
9. Piskinpaşa SV, Arici M. [Non-specific (standard) immunosuppressive therapy in renal transplantation]. *Türkiye Klinikleri J Nephrol-Special Topics* 2008;1(1):59-66.

10. Auphan N, Didonato JA, Helmsberg A, Rosette C, Karin M. Immunoregulatory genes and immunosuppression by glucocorticoids. *Arch Toxicol Suppl* 1997;19:87-95.
11. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995;270(5234):283-6.
12. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998;93(4):487-90.
13. Törnshoff B, Melk A. Immunosuppression in pediatric kidney transplantation. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1sted. Philadelphia: Mosby/Elsevier; 2008.p 905-29.
14. Vincenti F. Interleukin-2 receptor antagonists and aggressive steroid minimization strategies for kidney transplant patients. *Transpl Int* 2004;17(8):395-401.
15. ter Meulen CG, van Riemdijk I, Hené RJ, Christiaans MH, Borm GF, van Gelder T, et al. Steroid-withdrawal at 3 days after renal transplantation with anti-IL-2 receptor alpha therapy: a prospective, randomized, multicenter study. *Am J Transplant* 2004;4(5):803-10.
16. Nowacka-Cieciura E, Durlik M, Cieciura T, Lewandowska D, Baczkowska T, Kukuła K, et al. Steroid withdrawal after renal transplantation--risks and benefits. *Transplant Proc* 2002;34(2):560-3.
17. Vanrenterghem Y, van Hooff JP, Squifflet JP, Salmela K, Rigotti P, Jindal RM, et al. Minimization of immunosuppressive therapy after renal transplantation: results of a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2005;5(1):87-95.
18. Halloran PF. Mechanism of action of the calcineurin inhibitors. *Transplant Proc* 2001;33(7-8):3067-9.
19. Halloran PF, Kung L, Noujaim J. Calcineurin and the biological effect of cyclosporine and tacrolimus. *Transplant Proc* 1998;30(5):2167-70.
20. Danovitch GM. Immunosuppressive medications and protocols for kidney transplantation. *Handbook of Kidney Transplantation*. 4thed. California: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 72-135.
21. Zand MS. Immunosuppression and immune monitoring after renal transplantation. *Semin Dial* 2005;18(6):511-9.
22. Mota A, Arias M, Taskinen EI, Paavonen T, Brault Y, Legendre C, et al. Sirolimus-based therapy following early cyclosporine withdrawal provides significantly improved renal histology and function at 3 years. *Am J Transplant* 2004;4(6):953-61.
23. Kahan BD. Therapeutic drug monitoring of cyclosporine: 20 years of progress. *Transplant Proc* 2004;36(2 Suppl):378S-391S.
24. Einecke G, Mai I, Fritsche L, Slowinski T, Waiser J, Neumayer HH, et al. The value of C2 monitoring in stable renal allograft recipients on maintenance immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):215-22.
25. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994;344(8920):423-8.
26. Ahsan N, Johnson C, Gonwa T, Halloran P, Stegall M, Hardy M, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation* 2001;72(2):245-50.
27. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Cyclosporine microemulsion and tacrolimus are associated with decreased chronic allograft failure and improved long-term graft survival as compared with sandimmune. *Am J Transplant* 2002;2(1):100-4.
28. Elion GB. The George Hitchings and Gertrude Elion Lecture. The pharmacology of azathioprine. *Ann N Y Acad Sci* 1993;685:400-7.
29. David-Neto E, Pereira LM, Kakehashi E, Sumita NM, Mendes ME, Castro MC, et al. The need of mycophenolic acid monitoring in long-term renal transplants. *Clin Transplant* 2005;19(1):19-25.
30. Manchanda PK, Bid HK, Kumar A, Mittal RD. Genetic association of interleukin-1beta and receptor antagonist (IL-1Ra) gene polymorphism with allograft function in renal transplant patients. *Transpl Immunol* 2006;15(4):289-96.
31. Li Y, Zheng XX, Li XC, Zand MS, Strom TB. Combined costimulation blockade plus rapamycin but not cyclosporine produces permanent engraftment. *Transplantation* 1998;66(10):1387-8.
32. 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(9):1153-62.
33. MacDonald AS; RAPAMUNE Global Study Group. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation* 2001;71(2):271-80.
34. Shefet D, Ben-Dor I, Lustig S. Sirolimus-induced interstitial pneumonitis after renal transplantation. *Transplantation* 2004;78(6):950.
35. Wade H, Gruber SA, El-Amm JM, Garnick J, West MS, Granger DK, et al. Sirolimus-induced angioedema. *Am J Transplant* 2004;4(6):1002-5.
36. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003;3(6):665-73.
37. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, Gaston RS, Mendez R, Mulloy LL, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66(1):29-37.
38. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67(7):1011-8.
39. Charpentier B, Rostaing L, Berthoux F, Lang P, Civati G, Touraine JL, et al. A three-arm study comparing immediate tacrolimus therapy with antithymocyte globulin induction therapy followed by tacrolimus or cyclosporine A in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;75(6):844-51.
40. Shapiro R, Jordan ML, Basu A, Scantlebury V, Potdar S, Tan HP, et al. Kidney transplantation under a tolerogenic regimen of recipient pretreatment and low-dose postoperative immunosuppression with subsequent weaning. *Ann Surg* 2003;238(4):520-7.
41. Goggins WC, Pasqual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation* 2003;76(5):798-802.
42. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, Howard TK, Shenoy S, Burgess S, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67(7):1011-8.
43. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323(25):1723-8.
44. Morales J, Bono MR, Fierro A, Iñiguez R, Zehnder C, Roseblatt M, et al. Alemtuzumab induction in kidney transplantation: clinical results and impact on T-regulatory cells. *Transplant Proc* 2008;40(9):3223-8.
45. Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, Jamieson NV, Bradley JA, Hale G, et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999;68(10):1613-6.
46. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004;4(6):996-1001.
47. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, et al. Interleukin-2-receptor blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. Daclizumab Triple Therapy Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(3):161-5.

48. 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(2):166-76.
49. Ciancio G, Burke GW, Miller J. Induction therapy in renal transplantation: an overview of current developments. *Drugs* 2007;67(18):2667-80.
50. Budde K, Schmouder RL, Brunkhorst R, Nashed B, Lückner PW, Mayer T, et al. First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1073-83.
51. Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1998;73(11):1114-22.
52. Thervet E, Anglicheau D, Legendre C, Beaune P. Role of pharmacogenetics of immunosuppressive drugs in organ transplantation. *Ther Drug Monit* 2008;30(2):143-50.
53. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487-91.
54. Zheng H, Zeevi A, Schuetz E, Lamba J, McCurry K, Griffith BP, et al. Tacrolimus dosing in adult lung transplant patients is related to cytochrome P4503A5 gene polymorphism. *J Clin Pharmacol* 2004;44(2):135-40.
55. Schütz E, Gummert J, Mohr F, Oellerich M. Azathioprine-induced myelosuppression in thiopurine methyltransferase deficient heart transplant recipient. *Lancet* 1993;341(8842):436.
56. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(23):2001-8.
57. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992;53(5):1051-6.
58. Thervet E, Anglicheau D, Toledano N, Houllier AM, Noel LH, Kreis H, et al. Long-term results of TMPT activity monitoring in azathioprine-treated renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(1):170-6.
59. Anglicheau D, Le Corre D, Lechaton S, Laurent-Puig P, Kreis H, Beaune P, et al. Consequences of genetic polymorphisms for sirolimus requirements after renal transplant in patients on primary sirolimus therapy. *Am J Transplant* 2005;5(3):595-603.