

27438

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

BİR KALSİYUM KANAL BLOKERİ OLAN VERAPAMİLİN, RENAL
TRANSPLANT ALICILARINDA GREFT ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ
VE SİKLOSPORİN - VERAPAMİL ETKİLEŞİMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. YILDIRIM BAYAZIT

ADANA, 1993

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	3
GENEL BİLGİLER.....	5
HASTALAR VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	39
ÖZET.....	47
KAYNAKLAR.....	49

GİRİŞ

Yüzyılımızın ikinci yarısında, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların takibindeki büyük bilgi ve deneyim artışına rağmen, bu insanların problemleri tamamiyle çözümlenebilmiş değildir. Başarılı bir diyaliz tedavisi görenlerde bile yaşam kalitesi düşmekte, rehabilitasyon zayıf olmakta ve fiziksel yetersizlikler devam etmektedir. Çünkü, bugün kullanılan en etkili hemodiyaliz teknikleriyle, bir çift böbreğin normalde atabileceği küçük solüt yükünün ancak % 10-12'si, büyük solüt yükünün ise çok daha azı dolaşımdan çekilebilmektedir¹. Şimdilik, bu hastaların sağlıklı ve üretken bir yaşama dönebilmesi için en önemli potansiyeli renal transplantasyon oluşturmaktadır. Canlı vericilerden ve kadavradan yapılan transplantasyon, katedilen önemli gelişmelere rağmen ideal tedavi niteliğini kazanamamıştır. Bunun nedenleri arasında greftin rejeksiyonu ve kısa ömürlü oluşu, operasyondan sonra akut tübüler nekroz ile renal hasar gelişme riskinin fazlalığı², yüksek maliyet, immünosupresif ilaçların toksik etkileri, alıcıya yükledikleri infeksiyon ve malignensi tehlikeleri sayılabilir. Renal

transplantasyon, cerrahi teknik açısından olgunluğa erişmiştir. Araştırmalar daha çok, kadavradan alınan greftlerin saklanması, ideal immünosupresif ajanın bulunması veya immün toleransın indüklenmesiyle greft ömrünün uzatılması ve postoperatif komplikasyonların minime indirilmesine yönelmiştir. Bu konudaki önemli gelişmelerden biri, kalsiyum kanal blokerlerinin renal greft üzerindeki olumlu etkilerinin ve siklosporin ile aralarındaki etkileşimin açıklık kazanmaya başlamasıdır. Kalsiyum kanal blokerlerinin etkilerinden klinikte maksimum düzeyde yararlanabilmek için araştırmalar sürmektedir. Bu ajanların renal perfüzyon sıvısına karıştırılmasını, operasyon sırasında alıcıya infüzyon şeklinde verilmesini veya postoperatif dönemde oral uygulanmasını önerenler vardır^{3,4,5,6}.

Bu çalışmada, kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil renal transplant alıcılara operasyondan sonra oral yolla verilerek, greft üzerindeki etkileri ve siklosporin ile etkileşimi araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

RENAL TRANSPLANTASYON

Renal transplantasyonun gerçekleştirilmesi, bu yüzyılın en önemli tıbbi başarılarından biridir. Birçok hastanın total rehabilitasyonunu ve normale yakın bir yaşam sürmesini sağlayan bu tedavi, cerrahi, medikal ve immünolojik disiplinlerin birleşiminden kaynaklanır. Renal transplantasyon ve diyaliz tedavisinin ortaya çıkmasından önce, son dönem böbrek yetmezliği olanlar hastalıklarına yenik düşmekteydiler. Uzun süreli hemodiyaliz, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yaşam süresini uzatmakta ve kısmen rehabilitasyon sağlamaktaysa da, yalnızca renal transplantasyonla normale yakın bir yaşam gerçekleştirebilmektedir. Eski çağlardan kalma belgeler, transplantasyon fikrinin çok önceleri de var olduğunu göstermiştir^{7,8}. Bu konudaki ilk önemli çalışmalar ise eksperimental cerrahinin babası olarak bilinen John Hunter (1728-1793) tarafından yapılmıştır⁹. 19. yüzyılın ikinci yarısında eter ve diğer genel anestetiklerin kullanılması,

Lister'in antiseptik ve cerrahi prensiplerinin kabulü gibi transplatasyon için önemli gelişmeler olmuşsa da, organ replasmanı 20. yüzyılın getirdiği bir yeniliktir. Fransız asıllı bir cerrah olan Alexis Carrel (1873-1944), bugün de halen kullanılmakta olan vasküler anastomoz tekniklerini geliştirmiş ve 1902'de yayınlamıştır. Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, pankreas ve ince bağırsak gibi vaskülarize organların nakli, damar anastomozu tekniklerinin gelişimi ile mümkün olmuştur. Carrel ve Guthrie, 1902 ile 1912 yılları arasında hayvanlarda birçok deneysel transplantasyon gerçekleştirmişlerdir⁹. Daha sonraki yıllarda yapılan hayvandan insana ve insandan insana böbrek nakli girişimleri, rejeksiyon nedeni ile başarısız olmuştur^{10,11}. Sellüler immünitinin, histokompatibilite antijenlerinin ve immünolojik toleransın keşfi, transplant rejeksiyonunun anlaşılmasında önemli adımlardır. Medawar, transplantasyon immünolojisi konusunda önemli çalışmalar yapmış, ilk ve ikinci greftin rejeksiyonlarının immünolojik ve histolojik karakteristiklerini ortaya koymuştur⁷. 1954'te Murray, monozigotik ikizlerdeki ilk renal transplantasyonu gerçekleştirerek mükemmel ve uzun süreli bir fonksiyon elde etmiştir¹². Daha sonra immünosupresyonun gelişmesi, transplantasyonu yaygın olarak uygulanan bir tedavi yöntemi haline getirmiştir.

İMMÜNOSUPRESYON VE GELİŞİMİ

İmmünosupresif ajanlar, doku tiplendirmesi ve cross-match

sonrası halen mevcut olan antijenik farklılıkların neden olduğu rejeksiyon reaksiyonunu önlemek amacı ile kullanılırlar. Dikkatlice seçilip uygulanan immünosupresif tedavi, organ transplantasyonunun bugünkü klinik başarısının asıl sorumlusudur.

İmmünosupresyonla ilgili çalışmalar, yüzyılımızın ikinci yarısında başladı. 1960'lı yıllarda Schwartz ve Dameshek, 6-merkaptopürinin kuvvetli immünosupresif etkisini bildirdiler¹³. Daha sonraki klinik çalışmalar, onun daha az toksik bir derivesi olan azathioprine'in etkinliğini gösterdi ve bu ilaç, modern immünosupresyonun temel taşlarından biri oldu¹⁴. Aynı dönemde, kortikosteroidlerin immün sistem üzerindeki etkileri araştırıldı ve yüksek doz steroid ile, rejeksiyonun başarılı bir şekilde tedavi edilebileceği gösterildi¹⁵. Daha sonra da steroidler azathioprine'e eklendi ve bu rejim, son 20 yıla kadar birçok merkezde kullanılan immünosupresif tedaviyi oluşturdu. Fakat bu ilk jenerasyon ilaçlar immün sistemin tüm komponentlerini etkilediğinden, alıcıyı infeksiyonlara ve malignensilere duyarlı hale getirmekteydi. Ayrıca azathioprine'in kemik iliği supresyonu, steroidlerin ise akne, kuşingoid değişiklikler, yara iyileşmesinde bozulma, peptik ülser, katarakt ve glukoz intoleransı gibi yan etkileri vardı. İkinci jenerasyon ajanların bulunması, steroid gereksiniminde azalma ile birlikte greft ömründe belirgin uzamaya neden oldu¹⁶. Bu ajanlar, insan lenfoblastlarına veya timositlerine karşı hayvan serumlarından elde edilen poliklonal antikordlardı. Anti-lenfoblast globulin ve anti-timosit globulin, rejeksiyon ataklarının başlamasını geciktirmekte ve sıklığını azaltmakta bugün de

kullanılan etkili immünosupresiflerdir. Yüksek doz steroid uygulanmasına yanıt vermeyen rejeksiyon krizlerinin tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Fakat, bu ajanların pahalı oluşları, etki güçlerinin standardize olmaması ve yüksek akımlı bir venöz yol gerektirmeleri gibi bazı dezavantajları vardır. Ateş, üşüme, anafilaksi, serum hastalığı, lökopeni, trombositopeni ve viral infeksiyonlar gibi yan etkileri bildirilmiştir.

Siklosporin A, immünosupresyonda önemli bir hamle olmuştur. Bu ilaç, pankreas dışındaki tüm solid organ transplantasyonlarında greft ömrünü uzatmıştır. Daha da önemlisi siklosporin, hastaların yaşam süresinde bir kısalmaya neden olmamıştır¹⁷.

Siklosporin, üçüncü jenerasyon bir immünosupresif ajan olarak kabul edilir. İlk jenerasyon ilaçlar çok nonspesifiktirler ve hastanın genel immün yanıtı üzerine etki ederler. Etki mekanizmaları selektif olmadığından, rejeksiyon sürecinde rol almayan hücreleri de baskırlar. İkinci jenerasyon ilaçlar daha selektiftirler ve spesifik olarak T-lenfositlerini öldürürler. Birinci ve ikinci jenerasyon ilaçların kombinasyonu, yalnızca ilk jenerasyon olanların kombinasyonundan daha iyi sonuçlar vermektedir. Siklosporin çok daha spesifiktir. T-helper hücrelerini etkiler ve interlökin-2 miktarını azaltır. Steroidlerle kombine edilirse, rejeksiyona neden olan reaksiyonlar zinciri, steroidlerin de interlökin-1'i azaltmasıyla birlikte iki yerden bloke edilmiş olur. Hibridizasyon tekniklerindeki ilerleme, yeni üçüncü jenerasyon immünosupresiflerin, monoklonal antikörlerin gelişmesine yol açmıştır. Bunlardan klinikte en çok deneneni OKT3'tür

(orthoclone). OKT3, tüm T-lenfositlerinde bulunan CD3 antijen kompleksine yönelik etki gösterir. Rejeksiyon reaksiyonlarının tedavisinde % 94 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir¹⁸. Yan etkileri, poliklonal antikorlarınkilere benzer. Volüm fazlası olan hastalarda pulmoner ödeme de neden olabilmektedir. Bunun yanında, poliklonal antikorlara göre bazı avantajları vardır. Periferel bölgelerden uygulanabilir ve aynı hücre kökenli olan dozların etki gücü de aynıdır.

Siklofosfamidin immünosupresyon amacıyla transplantasyonda kullanımı, ciddi toksik etkileri nedeni ile oldukça kısıtlı kalmıştır. Grefte ve alıcı dokularına, profilaktik olarak veya rejeksiyon sırasında radyasyon uygulanması da aynı şekilde, yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak, tüm lenfoid merkezlerin irradyasyonu (total lenfatik irradyasyon) konusunda umut verici çalışmalar vardır.

FK506, yapısal olarak siklosporine benzemediği halde, siklosporin gibi etki eden ve yeni bulunan bir makrolid antibiyotiktir. İnterlökün-2 salınımını bozarak T-hücre fonksiyonlarını inhibe eder. Daha çok karaciğer naklinde kullanılmaktadır.

Transplant biyolojistlerinin umudu, selektif olarak yalnızca greftteki yabancı antijenlere karşı alıcıda oluşan yanıtı baskılayabilmektir. Yabancı antijenlere karşı böyle bir toleransın indüksiyonu, deneysel olarak bazı koşullarda (antijen dozunun ve veriliş tarzının dikkatli seçimi, immünosupresif ajanların kısa süreli kullanımı gibi) başarılmıştır. Bu konudaki klinik çalışmalar

sürmektedir.

SİKLOSPORİN

Siklosporin, 11 aminoasitten oluşan siklik polipeptid bir immünosupresif ajandır. *Tolypocladium inflatum* Gams adındaki bir mantar türünün metabolitidir. Kimyasal yapısı şekil-1'de gösterilmiştir.

Klinik Farmakoloji:

Siklosporin hayvanlardaki allojenik kalp, böbrek, pankreas, kemik iliği, akciğer, ince bağırsak ve cilt transplantasyonlarında greftin ömrünü uzatan güçlü bir immünosupresif ajandır. Hümorale immüniteyi ve özellikle de çeşitli hücreyel reaksiyonları baskıladığı gösterilmiştir. İnsanlarda siklosporin kullanılarak başarılı böbrek, karaciğer, kalp ve diğer organ transplantasyonları yapılmaktadır¹⁹.

Siklosporinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bulgular, hücre siklüsünün G₀ veya G₁ fazındaki immünokompetan lenfositlerin, spesifik ve reversibl olarak inhibe edildiğini düşündürmektedir. Özellikle T lenfositleri inhibe edilir. T-supresör hücrelerin de birlikte baskılanabilmesine rağmen, asıl hedef T-helper hücreleridir. Siklosporin, aynı zamanda T hücresi büyüme faktörü ve interlökin-2'yi de içeren lenfokinlerin üretimini ve salınmasını engeller. Hayvanlarda fagositlere ve tümör hücrelerine fonksiyonel bir etkisi gözlenmemiştir. Hayvanlarda ve

insanlarda kemik iliği supresyonu yapmaz¹⁹.

Gastrointestinal sistemden emilimi değişken ve inkomplettir. Kan ve plazmada yaklaşık 3.5 saatte maksimum konsantrasyona erişir. Maksimum konsantrasyon ve plazma veya kan konsantrasyonunun altındaki alan / zaman eğrisi, uygulanan doz ile artar. Maksimum konsantrasyon dozu plazma için 1.0 ng/ml/mg ve kan için 2.7-1.4 ng/ml/mg'dır. İntravenöz infüzyonla kıyaslandığında oral solüsyonun ve kapsül formunun biyoyararlanımı yaklaşık % 30'dur. Kanda dağılımı, konsantrasyonuna bağlıdır. Kandaki siklosporinin 1/3'ü plazmada, özellikle lipoproteinlere bağlı olarak bulunur. Kalan kısmının çoğu eritrositlere bağlanır. Böylece, total kan düzeyi plazmadakinden 3 kat fazladır¹⁹.

Kandan temizlenmesi bifaziktir ve terminal yarı ömrü ortalama 19 saattir. Eliminasyon başlıca safra yolu ile olur ve verilen dozun yalnızca % 6'sı idrarla atılır.

Siklosporin, yoğun olarak karaciğerde sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi ile metabolize edilir. Dozun % 0.1'i idrarla değişmeden atılır. İdrarda saptanan 15 metabolitin 9'unun yapıları belirlenmiştir. Bunlardan bazılarının immünosupresif ve nefrotoksik etkileri vardır. En önemli metabolit olan M17'nin plazma düzeyi, ana ilacınkine benzer¹⁹.

Endikasyonlar ve Kullanım:

Siklosporin böbrek, karaciğer ve kalp nakillerinde organ rejeksiyonunun profilaksisi için kullanılır. Daha önce başka immünosupresiflerle tedavi edilen kronik rejeksiyonlu hastaların tedavisinde de kullanılabilir.

Kontrendikasyonları:

Intravenöz formu, siklosporine hipersensitivitesi olanlarda kontrendikedir.

Siklosporinle tedavi sırasında bazı noktalara özellikle dikkat etmek gerekmektedir:

Siklosporin, yüksek dozlarda kullanıldığında hepatotoksisiteye ve nefrotoksisiteye neden olabilir. Tedavi sırasında serum Cr ve BUN seviyelerinde yükselme olabilir. Renal transplant hastalarında, bu durum her zaman rejeksiyon anlamına gelmez ve dozda değişiklik yapılmadan önce hasta iyice değerlendirilmelidir. Renal transplantasyonda nefrotoksisite % 25 oranında görülmüştür. Hafif nefrotoksisite genellikle operasyondan 2-3 ay sonra görülür. BUN 35-45 mg/dl'ye ve Cr 2.0-2.5 mg/dl'ye yükselir. Bu durum, doz azaltılınca düzelir. Daha ciddi nefrotoksisite, transplantasyondan hemen sonra görülür ve BUN ve Cr değerleri hızla yükselir. Bu tablo rejeksiyon epizodu ile karıştırmamalıdır. Genellikle siklosporin dozunun azaltılmasına yanıt verir. Hastaların % 20'sinde nefrotoksisite ve rejeksiyonun aynı anda olabileceği akılda tutulmalıdır¹⁹.

Kronik progresif siklosporin nefrotoksisitesinde, böbrekte morfolojik değişiklikler ve fonksiyonlarında yavaş ilerleyen bir bozulma görülür. Hastaların % 5-15'inde doz düşürülmesine veya ilaç kesilmesine rağmen düzelme görülmez. Bu hastaların renal biyopsilerinde interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi gibi nonspesifik değişiklikler saptanır. İnterstisyel fibrozisin reversibilitesi ve renal fonksiyon ile bağlantısı henüz

belirlenmemiştir.

Herhangi bir dönemdeki renal fonksiyon bozukluğunda yakın takip ve sık dozaj ayarlanması gerekir. BUN ve Cr'i çok yüksek olan ve doz ayarlanmasına cevap vermeyen hastalarda diğer immünosupresif ilaçlara geçilmesi düşünülmelidir. Ciddi rejeksiyonda, tedavi amacıyla siklosporin dozu iyice yükseltilmemelidir¹⁹.

Siklosporin kullanan hastalarda renal arter ve ven trombozu ile derin ven trombozu insidenslerinde hafif bir artış görülmüştür. Nadiren greft yetmezliği ile sonlanan, trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemiden oluşan bir sendrom görülebilir.

Bazı hastalarda, nadiren hiperkloremik metabolik asidozla birlikte olan hiperpotasemi ve hiperürisemi gelişebilir. Hiperürisemiye bağlı gut krizleri bildirilmiştir¹⁹.

Renal transplant vakalarında % 4 oranında hepatotoksisiteye rastlanmıştır. Genellikle, yüksek dozda siklosporinin kullanıldığı tedavinin ilk ayında, hepatik enzim ve bilirubin yükselmeleri ile ortaya çıkar. Bu bulgular doz azaltılınca düzelir. Kolelitiyazis insidensi, siklosporin içeren safranın taş oluşturmaya yatkınlığı nedeniyle artmıştır.

Diğer immünosupresif ilaçlar gibi, siklosporin kullanan hastalar da lenfoma ve özellikle cilt kanseri gibi malignensilerin gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Bu risk, immünosupresyonun süresi ve yoğunluğu ile ilişkilidir. İmmün sistemde aşırı baskılanma ve infeksiyonlara duyarlı hale gelme tehlikesi nedeni ile siklosporin, steroidler dışındaki immünosupresif ilaçlarla çok dikkatli kombine edilmelidir.

Özellikle yüksek doz metilprednizolon ile kombine edildiğinde konvülsiyonlara neden olabileceği bildirilmiştir.

İntravenöz siklosporin kullananların 1/1000'inde anafilaktik reaksiyonlar görülmüştür. Bu reaksiyonun tam nedeni bilinmemekte ancak, intravenöz formda taşıyıcı olarak kullanılan kastor yağına bağlı olduğu sanılmaktadır. Kastor yağı içermeyen oral solüsyon ve jelatin kapsüller anafilaktik reaksiyona neden olmaz¹⁹.

Siklosporin kullanan hastalarda, hipertrikoz ve gingival hiperplazi gibi kozmetik problemler de ortaya çıkabilmektedir.

Siklosporin kullanımı sırasında alınması gereken bazı önlemler vardır:

Malabsorbsiyonu olan hastalarda, siklosporinin oral formları ile terapötik düzeylere ulaşamayabilir. Bu nedenle gastrointestinal bozukluğun tedavisi ve dozun siklosporin kan düzeyine göre ayarlanması gerekir. Siklosporin kullanımı sırasında yapılan aşılarda etkili olmayabilir ve atenüe aşılarda kullanılması sakıncalıdır.

Hipertansiyon, siklosporin tedavisinin sık rastlanan bir yan etkisidir. Daha çok hafif ve orta formları görülür ve insidens zamanla azalır. Antihipertansif tedavi gerekebilir ancak, siklosporin de hiperpotasemiye neden olabildiğinden, potasyum tutucu diüretikler kullanılmamalıdır. Kalsiyum antagonistleri ile kombinasyonda siklosporin metabolizması etkileneceğinden doz ayarlaması gerekebilir¹⁹.

Siklosporin aminoglikozitler ve amfoterisin B gibi nefrotoksik ilaçlarla birlikte dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğerde P450

sitokrom sistemi ile metabolize olduğundan, plazma seviyesi bu sistemi etkileyen ilaçlarla değişebilir. Danazol, ketokonazol, flukonazol, eritromisin, seftazidim, norfloksasin, sülfometoksazol, nikardipin, verapamil, diltiazem, metiltestosteron ve oral kontraseptifler siklosporinin plazma konsantrasyonunu artırırılar. Rifampin, izoniazid, fenitoin, fenobarbital, kotrimoksazol ve karbamazepin ise plazma düzeyini düşürürler. Bu ilaçlarla birlikte kullanılırken siklosporinin kan düzeyleri takip edilmeli ve uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Siklosporin kullananlarda prednizolon klirensinin azaldığı ve yüksek doz metilprednizolon verildiğinde siklosporinin kan düzeyinin arttığı bulunmuştur¹⁹.

Deneylerde, siklosporinin mutajenik veya teratojenik olduğuna ilişkin kanıt bulunamamıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda, lenfositik lenfoma, hepatosellüler karsinom ve pankreatik ada hücreli adenom insidenslerinde artış görülmüştür. Yine erkek ve dişi farelerde, fertilitede bozulma yapmadığı saptanmıştır.

Gebe kadınlarda kullanımının güvenilirliği konusunda yeterli veri yoktur. Anne sütüne geçtiğinden bebeğin emzirilmesi sakıncalıdır.

Yan Etkileri:

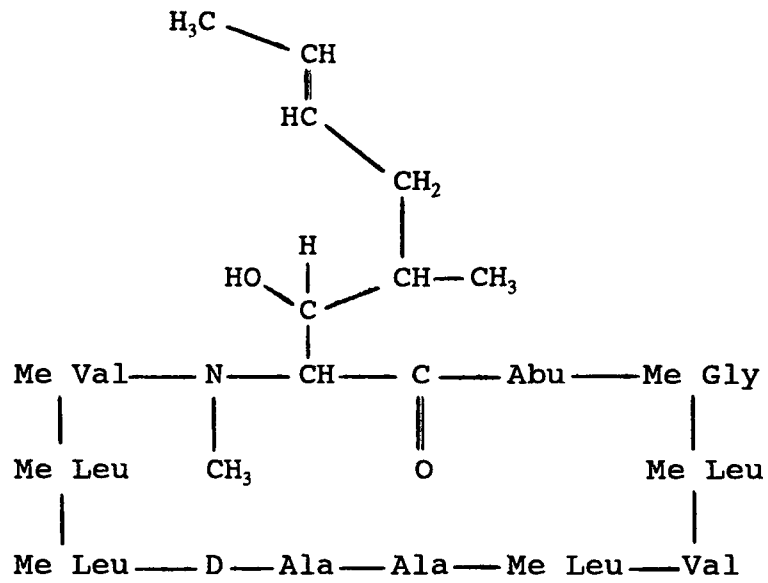
Siklosporin tedavisinin başlıca yan etkileri renal disfonksiyon, tremor, hirsutizm, hipertansiyon ve diş eti hiperplazisidir. Renal transplantasyonu takiben % 50 hastada hipertansiyon görülebilir. Genellikle hafif ve orta şiddettedir.

Mikrovasküler yapıda tromboz, glomerüler kapillerleri ve

afferent arteriyolleri tıkayan trombosit-fibrin trombüsleri, trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi görülebilir ve bu tablo greft yetmezliğine götürebilir. Ayrıca, çok sık olmamakla birlikte kramplar, konvülziyonlar, akne, konfüzyon, baş ağrısı, bulantı-kusma, anoreksi, diyare, trombositopeni, hepatotoksisite, karın ağrısı, parestezi, yüz kızarması, anemi, lökopeni, lenfoma, işitme bozukluğu, sinüzit, tinnitus, jinekomasti, ödem, gastrit, peptik ülser, hiperglisemi, depresyon, anksiyete, göğüs ağrısı, saç dökülmesi, eklem ağrısı, gece terlemesi, pankreatit, görme bozukluğu, kaşıntı, yutma güçlüğü, halsizlik ve myokard infarktüsü gibi çeşitli yan etkiler gözlenebilir¹⁹.

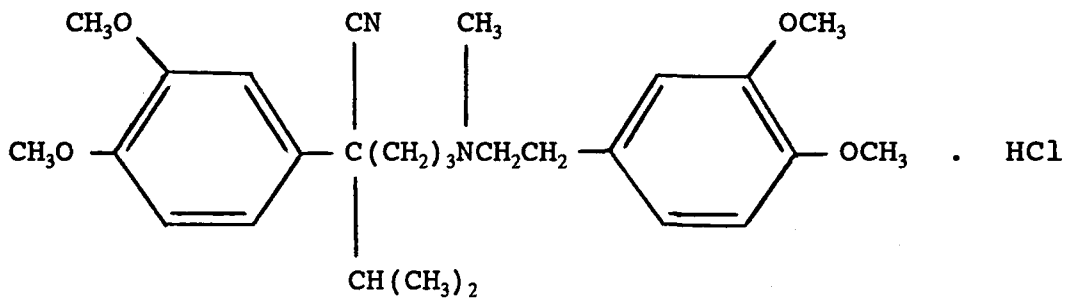
KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ

Elektrofizyolojik yapılarda, kardiyak ve vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum akışını değiştiren bileşiklerdir. Deneysel olarak kalpte iskemik hasarı azaltır ve supraventriküler ritm bozukluklarını düzeltebilirler. Vasküler düz kaslar üzerindeki etkileri nedeni ile antianginal özellik gösterirler. Myokard performansının etkinliğini artırır, oksijen gereksinimini azaltır ve koroner perfüzyonu düzeltirler. Direkt negatif inotropik etkileri, periferel arteriyel vazodilatasyonla dengelenir. Bu ajanlar, özellikle koroner vazospazmın tedavisinde etkilidir²⁰.



Siklosporin [$\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{N}_{11}\text{O}_{12}$]

ŞEKİL - 1



Verapamil HCl [$\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$]

ŞEKİL - 2

VERAPAMİL

Verapamil HCl, myokard hücreleri ve arteriyel düz kas hücrelerinin hücre membranından iyonik kalsiyum akışını düzenleyerek farmakolojik etkilerini gösteren bir kalsiyum kanal blokeridir. Kimyasal yapısı şekil-2'de gösterilmiştir.

Etki Mekanizması:

Verapamil, genellikle kan basıncında ortostatik düşme veya refleks taşikardi yapmadan, sistemik vasküler rezistansı azaltarak antihipertansif etki yapar. Bradikardiye sık neden olmaz (% 1.4). İzometrik veya dinamik egzersiz sırasında, ventriküler fonksiyonları normal olan şahıslarda sistolik kardiyak fonksiyonu etkilemez²¹.

Verapamil, total serum kalsiyum düzeylerini değiştirmez. Bununla birlikte, normalin üzerindeki kalsiyum düzeylerinin verapamilin terapötik etkisini değiştirebileceği bildirilmiştir.

Verapamil normal ve iskemik bölgelerdeki ana koroner arterleri ve koroner arteriyolları dilate eder. Koroner arter spazmının güçlü bir inhibitörüdür. Bu özellik, myokarda oksijen dağılımını artırır. Periferel arteriyolları dilate eden verapamil, total sistemik rezistansı yani afterload'u da düzenli olarak azaltır.

Atriyovenriküler düğümdeki elektriksel aktivite, belirli bir dereceye kadar, yavaş kanallardan kalsiyumun hücre içine akışına bağlıdır. Verapamil, kalsiyum akışını azaltarak atriyovenriküler düğümdeki efektif refrakter periyodu uzatır ve atriyovenriküler

iletiyi yavaşlatır. Bu özellik, verapamilin kronik atriyal flutter veya fibrilasyonlu hastalarda ventrikül hızını azaltma yeteneğini oluşturur. Normal sinüs ritmi genellikle etkilenmez. Hasta sinüs sendromlu kişilerde ise verapamil, sinüs düğümünde uyarı üretimini bozarak sinüs arrestine veya sinoatriyal bloğa neden olabilir. Verapamil aynı zamanda paroksizmal supraventriküler taşikardi epizodlarının sıklığını azaltır²¹.

Verapamilin, prokainin 1.6 katı kadar lokal anestetik etkisi de vardır fakat, bu etkinin insanlarda kullanılan dozlarda önemli olup olmadığı bilinmemektedir.

Hemodinami ve myokardiyal metabolizma: Verapamil myokardın kontraktilitesini ve afterload'u azaltır. Obstrüktif kardiyomyopati ve koroner kalp hastalığında verapamil tedavisi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda düzelme gözlenmiştir. Çoğu hastada, verapamilin negatif inotropik etkisi afterload'un azalması ile dengelenir ve kardiyak indeks genellikle düşmez. Bununla birlikte, ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olanlarda veya beta-blokerler gibi kardiyodepresan ilaç alanlarda ventriküler yetmezlik gelişebilir²¹.

Pulmoner fonksiyon: Verapamil bronkokonstriksiyon yapmaz ve solunum fonksiyonunu bozamaz.

Farmakokinetik:

Normal tablet formunda, oral olarak alınan verapamil dozunun % 90'ından fazlası abzorbe edilir. Portal dolaşımdan ilk geçişi sırasındaki çabuk biyotransformasyonu nedeni ile, biyoyararlanımı % 20 ile % 30 arasında değişir. Oral alımından 1-2 saat sonra en

yüksek plazma konsantrasyonuna erişir. Uygulanan doz ile plazma düzeyleri arasında nonlineer bir korelasyon vardır. Tekrarlanan dozlarda, ortalama eliminasyon yarı ömrü 4.5-12 saattir. Yavaş salınan tablet formunun emilim hızı daha farklı ancak biyoyarlanımı normal tabletlerinki gibidir. Besinlerle birlikte alındığında pik plazma konsantrasyonu 79 ng/ml, bunun için gereken zaman ise 7.71 saattir. Aç karnına alındığında bu değerler sırasıyla 164 ng/ml ve 5.21 saattir²¹.

Yaşlanma, verapamilin farmakokinetiğini etkiler. Yaşlılarda eliminasyon yarı ömrü uzamış olabilir.

Sağlıklı insanlarda, oral yolla alınan verapamil yoğun olarak karaciğerde metabolize olur. 12 metaboliti tanımlanmıştır. Norverapamil dışındaki metabolitler plazmada yalnızca eser miktarlarda bulunurlar. Norverapamilin kardiyovasküler aktivitesi, verapamilinkinin % 20'si kadardır^{21,22}. Uygulanan dozun yaklaşık % 70'i idrarla, % 16 veya daha fazlası ise feçesle 5 gün içinde atılır. % 3-4 kadarı değişmeden idrarla elimine edilir. Yaklaşık % 90'ı plazma proteinlerine bağlanır. Hepatik yetmezliği olan hastalarda metabolizması gecikir ve eliminasyon yarı ömrü 14-16 saate kadar uzar. Plazma klirensi normalin % 30'una düşer. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, normal günlük dozun üçte biri ile terapötik plazma konsantrasyonlarına ulaşılır²¹.

Endikasyonları:

Verapamil, aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır:

1- Angina pectoris: Klasik efor anginası, istirahatte gelen vazospastik (Prinzmetal's) angina ve anstabil angina.

2- Esansiyel hipertansiyon.

3- Aritmiler: Verapamilin intravenöz formları paroksizmal supraventriküler taşikardilerin sinüs ritmine çevrilmesinde, atriyal fibrilasyon ve flutterdeki hızlı ventriküler yanıtın geçici kontrolünde kullanılır.

Oral formları, kronik atriyal flutter veya fibrilasyonlu hastalarda ventriküler hızın kontrolü için dijital ile birlikte kullanılır. Ayrıca verapamil, paroksizmal ventriküler taşikardinin profilaksisinde de kullanılır²¹.

Kontrendikasyonları:

Verapamil, hipotansiyon veya kardiyojenik şokta, 2. veya 3. derece atriyoventriküler blokta, hasta sinüs sendromunda, ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda, aksesuar "by-pass" yolu olan flutter veya fibrilasyonlu hastalarda ve bu ilaca karşı bilinen hipersensitivitesi olanlarda kontrendikedir. İntravenöz formları ventriküler taşikardide ve intravenöz olarak beta-adrenerjik bloker alanlarda kullanılmaz^{21,22}.

Verapamil tedavisi sırasında bazı noktalara dikkat edilmelidir:

Kalp Yetmezliği: Negatif inotropik etkisi nedeni ile ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda, orta veya ciddi kalp yetmezliği belirtileri olanlarda ve sol ventrikül bozukluğu olup beta-bloker alan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hipotansiyon: Verapamil, nadiren tansiyonu normalin altına düşürerek semptomlara yol açar. Hipertansif hastalarda, normalin altındaki değerler olağan değildir.

Karaciğer enzimleri yükselmesi: Verapamil tedavisi sırasında, alkalen fosfataz ve bilirubin yüksekliğinin de eşlik edebildiği transaminaz yükselmeleri bildirilmiştir. Bazen bu yükselme geçicidir ve tedavinin devamına rağmen düzelebilir. Verapamil alan hastalarda karaciğer fonksiyonları periyodik olarak takip edilmelidir.

Aksesuar by-pass yol: Paroksizmal veya kronik atriyal fibrilasyon veya flutteri ve aynı zamanda aksesuar atriyoventriküler yolu olan hastalarda, verapamil uygulandıktan sonra aksesuar yoldan ileti geçişi nedeni ile çok hızlı ventriküler yanıt veya ventriküler fibrilasyon görülmüştür. Oral yolla alınan verapamilde bu risk belirlenmemişse de, böyle hastalarda verapamil kullanılması kontrendikedir.

Atriyoventriküler blok: Verapamilin atriyoventriküler ve sinoatriyal düğüm üzerindeki etkileri asemptomatik 1. derece bloğa, geçici bradikardiye ve bazen nodal kaçak ritmlere neden olabilir. PR intervali uzamaları, özellikle tedavinin başlangıcında ilacın plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir. Daha yüksek dereceli bloklar da % 0.8 oranında görülür. Bu durumlarda doz azaltılır, nadiren ilacın kesilmesi ve tedavi gerekebilir.

Hipertrofik kardiyomyopati: Verapamil alan hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda, çeşitli ciddi yan etkiler görülmüştür. Bu etkilerin çoğu, doz azaltılmasına ve ilacın kesilmesine çok iyi yanıt vermiştir²¹.

Bazı hastalarda, tedavi sırasında ek önlemler alınması gerekir: Verapamil çoğunlukla karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer disfonksiyonu verapamilin

eliminasyon yarı ömrünü uzatır. Verapamilin Duchenne tipi müsküler distrofilisi hastalarda nöromüsküler iletiyi azalttığı bildirilmiştir. Bu nedenle, nöromüsküler letisi bozuk olanlarda dozu düşürülmelidir. Hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılmadığından, renal fonksiyon bozukluğu olanlarda da dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalar, anormal P-R aralığı uzaması açısından izlenmelidir²¹.

İlaç etkileřimleri:

- *Beta-blokerler*: Az sayıdaki hastadaki kontrollü çalışmalar verapamil ve beta-blokerlerin beraber kullanımının kronik stabil anginada veya hipertansiyonda faydalı olduğunu göstermiştir fakat, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve kardiyak ileti bozukluğu olanlarda kombine tedavinin emniyetini kestirmek için uygun veri yoktur. Kombinasyon tedavisi kalp kontraksiyonu, atriyoventriküler ileti ve kalp hızı üzerinde negatif etkiler yapabilir^{21,23}.

- *Dijital*: Dijitalize hastalarda verapamil kullanımı, eğer digoksin dozu uygun olarak ayarlanmışsa, bu kombinasyonun iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bununla birlikte verapamil tedavisi, ilk haftada serum digoksin düzeylerini % 50-75 artırmaktadır. Bu durum dijital toksisitesi ile sonuçlanabilir. Hepatik sirozlu hastalarda, digoksin kinetiğindeki bu etki daha büyür. Verapamil, dijitoksinin total vücut klirensini ve ekstrarenal klirensini sırasıyla % 27 ve % 29 oranında azaltılabilir. Verapamil uygulanırken, dijital dozları azaltılmalıdır.

- *Antihipertansif ajanlar*: Vazodilatatörler, angiotensin konverting enzim inhibitörleri, diüretikler, beta-blokerler gibi

diğer antihipertansiflerle birlikte kullanıldığında, kan basıncını düşürücü etkisi diğerlerine eklenir. Böyle kombinasyonlar alan hastalar dikkatle takip edilmelidir. Alfa-adrenerjik fonksiyonu zayıflatan ilaçlarla birlikte kullanıldığında bazı hastalarda kan basıncını aşırı düşürebilir. Prazosin ile böyle bir etki görülmüştür²¹.

- *Antiarritmik ajanlar:* Aralarındaki etkileşim aydınlatılana kadar, verapamil tedavisinden önceki 48 saat ile sonraki 24 saat içinde disopyramide kullanılmamalıdır. Flecainide ile aynı zamanda verapamil verilmesi negatif inotropik etkiyi artırır ve atriyoventriküler iletiyi uzatır. Hipertrofik kardiyomyopati hastalarda verapamil ve quinidine kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Bu hastalardan birkaçında bu kombinasyon belirgin hipotansiyon yapmıştır.

Diğer ilaçlar: Verapamil, uzun ve kısa etkili nitratlarla aynı zamanda kullanılabilir. Farmakolojik profilleri nedeni ile, aralarında faydalı bir etkileşim olmaktadır. Kronik verapamil alınımı ile simetidin etkileşimi henüz bilinmemektedir. Simetidin verilen sağlıklı gönüllülerdeki kısa süreli çalışmalarda, verapamilin klirensi azalmış veya değişmemiştir. Verapamil uygulanması, kronik lityum tedavisi alanlarda serum lityum düzeyini düşürebilir ve lityumun etkilerine duyarlılığı artırabilir. Kombine tedavi sırasında verapamil, siklosporin ve karbamazepinin konsantrasyonunu artırır. Rifampin tedavisi oral verapamilin biyoyararlanımını oldukça azaltır. Fenobarbital ise verapamilin klirensini artırabilir. İnhalasyon anestetikleri, kalsiyum iyonlarının içeriye akışını önleyerek kardiyovasküler aktiviteyi deprese ederler. Birlikte kullanılırken

kardiyovasküler depresyondan kaçınmak için verapamil ve inhalasyon anestetik dozları iyi ayarlanmalıdır. Verapamil, nöromusküler blok yapan ajanların etkisini güçlendirir. Birlikte kullanıldıklarında dozlarını azaltmak gerekebilir²¹.

Hayvan deneylerinde verapamilin tümör ve kanser yapıcı, mutasyon yapıcı veya fertilitiyi bozucu etkisine rastlanmamıştır.

Gebe kadınlarda yapılmış, kontrollü ve uygun çalışmalar yoktur. Verapamil plasental bariyeri geçer ve mecbur kalınmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır. Anne sütüne de geçtiğinden, ilacı kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidirler. 18 yaşın altındakilerde kullanımı hakkındaki bilgiler yetersizdir²¹.

Yan Etkileri:

Önerilen dozlarda kullanıldığında ciddi yan etkileri sık değildir. Oral alınan verapamilin yan etkileri tablo-1'de gösterilmiştir.

Konstipasyon.....	% 7.3	Halsizlik.....	% 1.7
Baş dönmesi.....	% 3.3	Dispne.....	% 1.4
Bulantı.....	% 2.7	Bradikardi.....	% 1.4
Hipotansiyon.....	% 2.5	Atriyoventriküler blok:	
Baş ağrısı.....	% 2.2	Total, 1°, 2°, 3°.....	% 1.2
Ödem.....	% 1.9	2° ve 3°	% 0.8
Konjestif kalp yetmezliği		Döküntü.....	% 1.2
veya pulmoner ödem.....	% 1.8	Yüz kızarması.....	% 0.6

Verapamilin Yan Etkileri

Tablo - 1

Atriyal fibrilasyon veya flutteri olan dijitalize hastalardan % 15'inde, verapamil ile ventrikül hızı istirahatte 50/dakikanın altına inmiş, % 5 hastada da asemptomatik hipotansiyon gelişmiştir.

Hastaların % 1'den azında, nedeni tam olarak bilinmemekle beraber angina pectoris, atriyoventriküler disosiyasyon, göğüs ağrısı, klaudikasyon, myokard infarktüsü, çarpıntı, purpura, senkop, diyare, ağız kuruluğu, gingival hiperplazi, ekimoz, serebrovasküler atak, konfüzyon, somnolans, uykusuzluk, kas krampları, parestezi, psikotik semptomlar, artralji, saç dökülmesi, hiperkeratoz, terleme, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme, görme bozukluğu, jinekomasti, impotans, pollakiüri ve menstruasyon bozukluğu görülür²¹.



HASTALAR VE YÖNTEM

Bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin transplante böbrek üzerindeki etkilerini ve verapamil ile siklosporin A arasındaki etkileşimi incelemek amacıyla, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 22.12.1989 ile 15.5.1992 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon yapılan 28 hastayı kapsayan kontrollü ve prospektif bir çalışma yapıldı.

Çalışmanın başlangıcından önce renal transplantasyon uygulanan ve en az 6 ay süre ile takip edilen 15 hasta kontrol grubu olarak ele alındı. 15.5.1992 tarihine kadar renal transplantasyon uygulanan hastalardan verapamil verilen 13'ü ise çalışma grubunu oluşturdu ve çalışma prospektif olarak yürütüldü.

Kontrol grubundaki 15 hastanın 10'u erkek, 5'i kadındı. Operasyon zamanındaki yaşları 12 ile 48 arasında değişiyordu. Yaş ortalaması 31.8 idi. Çalışma grubundaki 10'u erkek ve 3'ü kadın olan 13 hastanın transplantasyon sırasındaki yaşları ise 18 ile 48 arasında ve yaş ortalaması 29.15 idi.

Kontrol grubundaki 1 hasta dışında tüm hastalara yaşayan akraba böbreği nakli yapıldı. Operasyon süreleri 175 ile 220

dakika arasında idi. Her iki gruptaki alıcılar, preoperatif hipertansiyon insidensi, HLA antijenlerinin (A, B ve DR) uyumu ve kronik böbrek yetmezliği etyolojisi açısından oldukça benzer özellikler göstermekteydiler. Farklı olarak kontrol grubunda 1 SLE'li, çalışma grubunda ise 1 polikistik böbrekli hasta vardı. Kadavra böbreği nakli yapılan hastada, sadece 2 antijen (B₁₃, CW₆) uyumsuzluğu vardı.

Kontrol ve çalışma grubundaki hastalara, aynı immünosupresif tedavi protokolü uygulandı. Bu protokol metilprednizolon, azathioprine ve siklosporin A'dan oluşmaktaydı. Metilprednizolon operasyon sırasında vasküler anastomozlar tamamlandığında, damar klemleri açılmadan hemen önce 0.5-1 g dozda intravenöz olarak verildi. Postoperatif ilk 2 gün 100 mg/gün uygulandı ve dozu kademeli olarak ilk ayın sonunda 20 mg/gün'e, ikinci ayın sonunda 8 mg/gün'e düşürüldü. 3. ve 12. aylar arasında 0.12 mg/kg/gün, 12. aydan sonra 0.08 mg/kg/gün verildi. Azathioprine, lökosit sayısı normal olan hastalara preoperatif olarak ortalama 2 mg/kg dozda verildi. Erken postoperatif dönemde azathioprine dozu lökosit sayısına göre ayarlandı. İdame dozu ise 1.5-2 mg/kg/gün idi. Siklosporin, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl'nin altına düştüğünde (genellikle 2.-5. postoperatif günlerde) 8-10 mg/kg/gün dozunda verilmeye başlandı. Postoperatif 2. haftanın sonunda 6 mg/kg/gün'e düşürüldü. Doz, postoperatif 3.-6. aylar arasında 4 mg/kg/gün, 6.-12. aylar arasında 3 mg/kg/gün ve 12. aydan sonra 2 mg/kg/gün olacak şekilde ayarlandı.

Çalışma grubundaki hastalara, transplantasyondan sonra oral almaya başladıklarında (genellikle postoperatif 1. günde) oral olarak tek dozda 240 mg/gün verapamil verilmeye başlandı.

Her iki gruptaki hastalar, hastaneden taburcu olduktan sonra ilk 3 ay boyunca haftada bir, 3.-6. aylar arasında iki haftada bir, 6. aydan sonra ayda bir kontrole geldiler. Her kontrolde anamnez alınarak fizik muayene yapıldı. Ateş, nabız, ortalama arter basıncı ve vücut ağırlığı ölçüldü. Tam kan sayımı, kan ve idrar biyokimyası, idrar tahlili ve kültürü, serum siklosporin düzeyi, kanda sitomegalovirüs antikoru, idrarda sitomegalovirüs inklüzyon cisimcikleri aranması gibi laboratuvar çalışmaları yapıldı. Hastaların kreatinin klirensleri hesaplanarak renal fonksiyonları takip edildi. Ayrıca belirli aralıklarla akciğer grafisi, elektrokardiyografi, ultrasonografi, renal sintigrafi ve serolojik testler yapıldı.

Serum siklosporin düzeyleri, son siklosporin dozundan 12 saat sonra floresan polarizasyon immunoassay (FPIA) yöntemi (TDx Cyclosporine and Metabolites Serum Assay, Abbott Lab., Chicago) yöntemi ile ölçüldü.

Kontrol grubundaki hastalardan antihipertansif tedavi gerektiren 9'u, kalsiyum kanal blokerleri dışındaki antihipertansif ilaçlarla tedavi edildiler. Çalışma grubunda verapamile rağmen hipertansiyon saptanan 3 hastaya diüretikler verildi.

Kontrol grubundaki hastalar 7 ile 35 ay arasında takip edildiler. Ortalama takip süresi 18.37 ay idi. Çalışma grubundaki hastalar ise en az 6 ay süreyle takip edildiler ve ortalama takip süresi 10.46 ay idi. Her hastanın postoperatif ilk 6 aylık periyodunda elde edilen bulgular çalışma amacıyla değerlendirmeye tabi tutuldu. Kontrol ve çalışma grubundaki hastaların postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. haftalardaki ortalama arter

basınçları, kreatinin klirensleri, siklosporin dozları ve serum siklosporin düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki siklosporin nefrotoksisitesi, akut tübüler nekroz ve akut rejeksiyon sıklığı belirlendi. Akut tübüler nekroz, siklosporin nefrotoksisitesi ve akut rejeksiyon tanıları klinik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgulara göre konuldu.



BULGULAR

Hastaların postoperatif 2., 4., 8., 12. ve 24. haftalardaki ortalama arter basınçları ve kreatinin klirensleri, kontrol ve çalışma grupları için sırasıyla tablo-3 ve tablo-4'te, kullandıkları siklosporin dozları ve serum siklosporin düzeyleri ise yine sırasıyla tablo-5 ve tablo-6'da gösterilmiştir.

Kontrol grubundaki 15 hastadan 12'sinde (% 80) erken greft fonksiyonu gözlemlendi. Hastalar operasyonun bitiminden itibaren idrar çıkartmaya başladılar ve 6-24 saat sonra BUN ve kreatinin değerleri düşüş gösterdi. Diğer 3 (% 20) hastada ise akut tübüler nekroz gelişti. Bu hastalardan birinde non-oligürik tablo mevcuttu ve hemodiyaliz gerekmeden böbrek fonksiyonları normale döndü. Akut tübüler nekroz geçiren tüm hastaların kreatinin klirensleri, 4-8 hafta sonra normal düzeye ulaştı. Çalışma grubundaki hastaların tümünde greftler erken fonksiyon gösterdi ve akut tübüler nekroz gelişmedi.

Kontrol grubundaki 1 (% 6.6) hastada, postoperatif 7. haftada siklosporin nefrotoksitesi ile karşılaşıldı. Böbrek fonksiyonlarında bozulma mevcuttu ve iğne biyopsisi ile rejeksiyon saptanmadı. Siklosporin kesilerek konvansiyonel

immünoşpresif tedaviye (metilprednizolon + azathioprine) geçildikten sonra böbrek fonksiyonları düzeldi. Bu hastanın serum sikloşporin düzeyleri, terapötik sınırlar içinde idi. Çalışma grubundaki hastalarda sikloşporin nefrotoksisitesi gözlenmedi.

Kontrol grubunda, 2 (% 13.3) hastada akut greft rejeksiyonu gelişti. Bunlardan biri, daha önce akut tübüler nekroz da geçirmişti. Postoperatif 9. haftada başlayan akut rejeksiyon atağı, 5 günlük yüksek doz steroid tedavisine yanıt vermedi. Ardından uygulanan anti-lenfosit globulin ile rejeksiyon krizi önlendi. Bu hastanın böbrek fonksiyonlarında komplet düzelme olmadı. 6 aylık çalışma süresinden sonra gelişen yeni bir akut rejeksiyon atağı ve sonunda kronik rejeksiyon ile bu greft kaybedildi. Diğer hastada postoperatif 6. haftada gelişen akut rejeksiyon krizi, yüksek doz steroid tedavisine yanıt verdi ve böbrek normal fonksiyonunu yeniden kazandı. Çalışma grubunda ise akut rejeksiyon görülmedi.

Kontrol grubunda görülen komplikasyonlar, tablo-2'de çalışma grubu ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların belirli zamanlardaki sikloşporin dozları ile serum sikloşporin düzeyleri karşılaştırıldığında, verapamil uygulanan gruptaki hastaların sikloşporin düzeylerinin verapamil kullanmayan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışma grubundaki hastaların ortalama serum sikloşporin düzeyleri, kontrol grubundakilerden postoperatif 2. haftada % 22.09, 4. haftada % 23.69, 8. haftada % 36.34, 12. haftada % 33.55 ve 24. haftada % 30.36 oranlarında daha yüksekti. Her iki grubun serum sikloşporin düzeyleri arasındaki ilişki tablo-7'de

gösterilmiştir. İki grupta da, kullanılan siklosporin dozu azaldıkça serum siklosporin düzeyi azalmaktaydı.

KOMPLİKASYONLAR	KONTROL GRUBU	ÇALIŞMA GRUBU
A T N*	3	0
A R j**	2	0
CyA N***	1	0
TOPLAM	6	0

* : Akut tübüler nekroz. p= 0.0132 (<0.05)
 ** : Akut rejeksiyon.
 *** : Siklosporin nefrotoksitesisi.

TABLO - 2

Hastaların 6 aylık takibi süresince ölçülen ortalama arter basınçlarının ortalaması kontrol grubunda 101.89 mm Hg, çalışma grubunda ise 101.49 mm Hg idi. Bu açıdan iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaların oral olarak uygulanan 240 mg/gün verapamili oldukça iyi tolere ettikleri görüldü. Çalışma grubundaki hastalardan hiçbirinde ilacı kesmeyi gerektirecek şiddette yan etkiye rastlanmadı. 2 hastada geçici halsizlik, 1 hastada hafif baş dönmesi ve 1 hastada da konstipasyon görüldü.

Her iki gruptaki hastaların kreatinin klirensleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu.

KONTROL GRUBU

HASTALAR	2. HAFTA		4. HAFTA		8. HAFTA		12. HAFTA		24. HAFTA	
	Ort. T.A. ^o	C _{Cr} *	Ort. T.A. ^o	C _{Cr} *	Ort. T.A. ^o	C _{Cr} *	Ort. T.A. ^o	C _{Cr} *	Ort. T.A. ^o	C _{Cr} *
H.M.V.	110	72.40	105	66.31	110	95.87	105	81.75	115	102.43
M.U.	105	59.75	95	83.00	110	138.47	130	89.31	110	104.35
M.C.	100	64.12	90	90.41	90	86.61	105	78.92	90	62.28
H.K.	105	72.31	110	88.34	80	22.62	120	34.75	107.5	50.92
M.T.	102.5	68.44	100	104.11	100	89.43	95	75.41	120	99.62
N.S.	110	34.62	110	69.15	115	58.41	102.5	95.57	130	78.44
A.S.	110	71.46	95	83.20	80	112.40	90	98.35	115	104.71
A.K.	112.5	13.38	107.5	38.75	105	79.17	110	26.13	110	22.91
L.K.	87.5	89.12	100	119.35	95	91.56	105	88.35	90	105.64
A.A.	102.5	49.63	115	74.25	95	95.22	100	114.82	120	81.05
B.D.	90	78.15	75	92.42	75	104.95	92.5	39.55	85	26.45
A.E.Ç.	100	62.18	85	109.70	85	24.25	105	95.32	110	69.17
M.D.	97.5	81.20	95	95.20	100	104.11	100	90.45	90	110.38
M.Y.	105	29.52	100	56.30	102.5	88.64	100	92.25	95	101.40
H.Y.	100	52.65	105	118.31	110	95.20	105	117.60	112.5	94.52
ORTALAMA	102.49	59.92	99.16	85.92	96.82	85.79	104.32	81.23	106.66	80.95

* : Sistolik ve diyastolik arteriyel tansiyonların ortalaması, mm Hg.

* : ml / dakika.

ÇALIŞMA GRUBU

HASTALAR	2. HAFTA		4. HAFTA		8. HAFTA		12. HAFTA		24. HAFTA	
	Ort. T.A.°	C _{Cr} *	Ort. T.A.°	C _{Cr} *	Ort. T.A.°	C _{Cr} *	Ort. T.A.°	C _{Cr} *	Ort. T.A.°	C _{Cr} *
K.D.	100	97.32	90	74.52	110	108.13	105	93.52	110	121.55
Z.S.	90	84.37	80	56.25	85	71.75	90	84.30	80	86.25
H.B.	112.5	65.97	100	72.60	85	100.16	100	102.83	95	123.10
H.G.	127.5	69.38	120	36.76	112.5	65.62	110	85.32	110	72.94
H.K.	110	53.76	100	101.49	102.5	114.65	100	108.35	100	96.62
M.A.	107.5	55.28	105	80.55	90	86.00	105	116.00	100	84.39
N.B.	105	48.26	95	79.35	100	62.75	107.5	59.82	105	68.46
E.O.	100	59.29	92.5	85.93	105	77.72	100	98.82	95	82.45
M.Y.	95	70.44	102.5	119.80	90	79.48	95	69.02	100	81.38
M.K.	100	66.20	100	83.51	90	63.77	95	71.39	100	76.24
M.Ö.	105	82.00	100	74.61	112.5	94.12	100	118.47	105	95.19
Ü.O.	110	49.00	105	93.58	95	78.56	100	87.25	105	104.35
İ.Ç.	120	89.12	110	72.60	115	90.03	105	106.48	105	64.58
ORTALAMA	106.34	68.49	100	79.35	99.42	84.05	100.96	92.42	100.76	89.03

* : Sistolik ve diyastolik arteriyel tansiyonların ortalaması, mm Hg.
* : ml / dakika.

KONTROL GRUBU

HASTALAR	2. HAFTA		4. HAFTA		8. HAFTA		12. HAFTA		24. HAFTA	
	CYA ^o Dozu	CYA ^o Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA ^o Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA ^o Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA ^o Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA ^o Düzeyi
H.M.V.	6	234.73	5	160.90	4	123.74	4	80.35	3	40.47
M.U.	6	179.16	5	183.75	4	157.52	4	90.24	3	63.65
M.C.	6	311.43	5	148.39	4	157.21	4	148.24	3	59.92
H.K.	6	359.71	5	466.79	(-)	(-)	5	311.27	5	272.90
M.T.	6	244.57	5	198.33	4	165.00	4	114.96	3	66.71
N.S.	6	213.36	5	110.84	4	65.40	4	70.68	5	154.39
A.S.	6	288.76	5	154.08	4	157.56	4	68.54	3	94.77
A.K.	(-)	(-)	6	295.38	5	254.50	(-)	(-)	(-)	(-)
L.K.	6	260.75	5	228.32	4	167.50	4	170.45	3	119.32
A.A.	6	294.16	5	304.25	4	229.58	4	288.33	3	136.86
B.D.	6	256.34	5	187.50	4	128.46	2	42.70	2	49.17
A.E.Ç.	6	312.50	5	228.32	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
M.D.	6	272.44	5	236.24	4	219.37	4	134.45	3	109.87
M.Y.	(-)	(-)	6	295.11	5	260.34	4	208.50	3	156.75
H.Y.	6	310.75	5	283.40	4	170.35	4	193.72	3	114.12
ORTALAMA	5.2	272.20	5.13	232.10	4.15	173.57	3.4	147.87	2.8	110.68

* : siklosporin A dozu, mg/kg/gün.

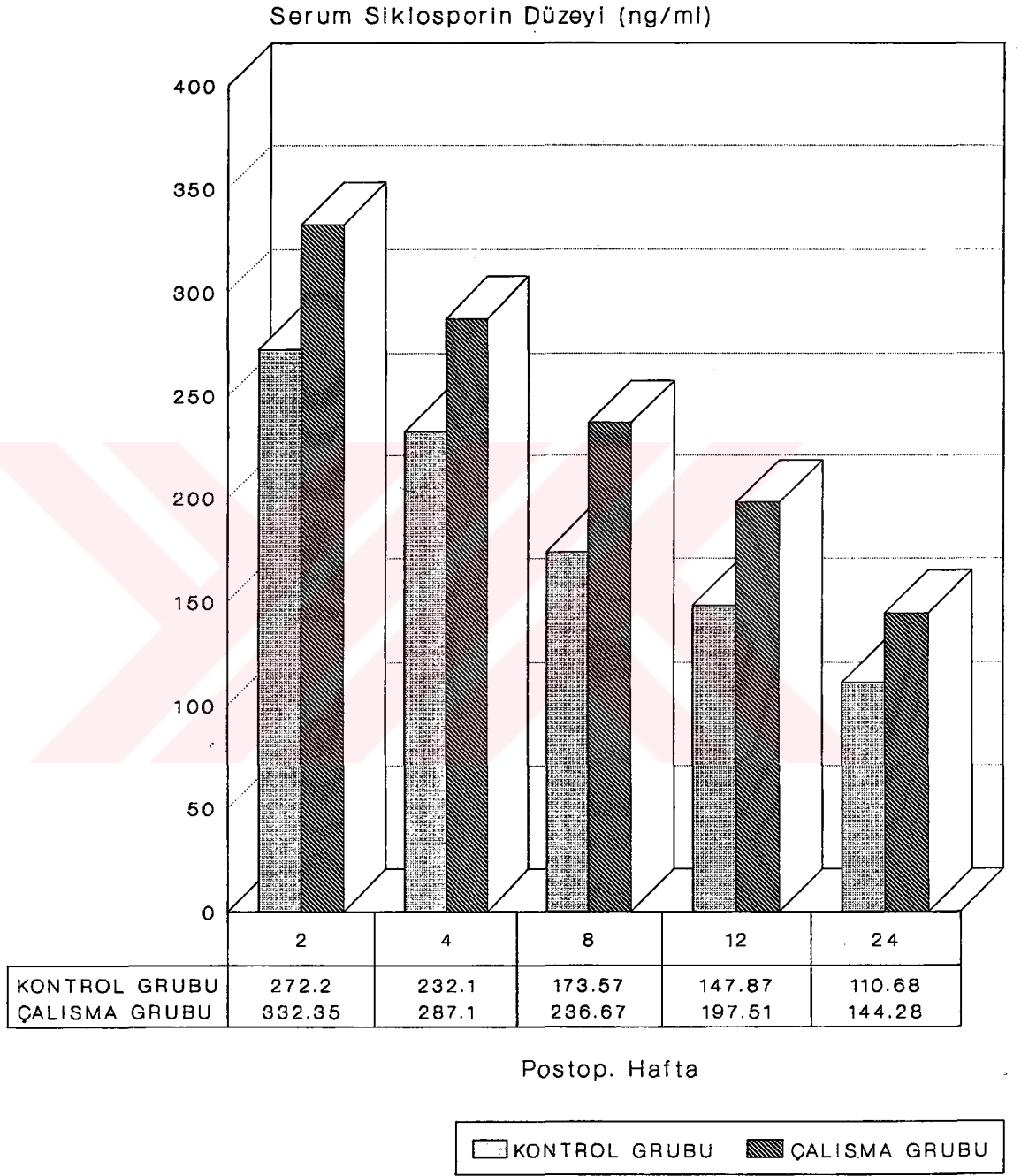
* : serum siklosporin A düzeyi, ng/ml (FPIA).

ÇALIŞMA GRUBU

HASTALAR	2. HAFTA		4. HAFTA		8. HAFTA		12. HAFTA		24. HAFTA	
	CYA ^o Dozu	CYA' Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA' Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA' Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA' Düzeyi	CYA ^o Dozu	CYA' Düzeyi
K.D.	6	318.34	5	305.44	4	273.28	4	249.10	3	156.85
Z.S.	6	246.39	5	182.81	4	151.63	4	146.98	3	112.75
H.B.	6	496.05	5	355.85	4	255.62	4	170.23	3	114.82
H.G.	6	233.39	5	217.26	4	194.23	4	154.56	3	122.66
H.K.	6	447.69	5	410.28	4	325.84	4	267.42	3	178.75
M.A.	6	455.24	5	390.71	4	339.20	4	290.32	3	215.67
N.B.	6	366.86	5	295.38	4	238.39	4	176.95	3	147.85
E.O.	6	289.93	5	254.20	4	208.27	4	209.73	3	149.57
M.Y.	6	260.70	5	234.21	4	186.47	4	146.63	3	102.76
M.K.	6	312.56	5	274.33	4	212.19	4	193.84	3	150.22
M.Ö.	6	309.51	5	263.80	4	230.36	4	218.64	3	133.50
Ü.Ö.	6	294.81	5	270.32	4	243.65	4	180.58	3	145.68
İ.Ç.	6	289.16	5	277.72	4	217.60	4	162.69	3	144.61
ORTALAMA	6	332.35	5	287.10	4	236.67	4	197.51	3	144.28

* : Siklosporin A dozu, mg/kg/gün.

** : Serum siklosporin A düzeyi, ng/ml (FPIA).



TABLO - 7

TARTIŞMA

Renal transplantasyondan sonra görülen akut tübüler nekroz, akut rejeksiyon ve siklosporin nefrotoksisitesi, greft fonksiyon bozukluğunun en önemli nedenleri arasındadır. Son yıllarda, kalsiyum kanal blokerlerinin renal hemodinami üzerine olan etkileri anlaşılmış,³ ve bu ilaçların renal transplantasyonda hipertansiyon tedavisi dışındaki amaçlarla da kullanımı konusunda yoğun araştırmalar başlamıştır.

Papaverin tipinde bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin transplante böbrek fonksiyonlarına etkisini ve siklosporin ile verapamil arasındaki etkileşimi incelemek amacıyla yapılan çalışmamızda, kontrol grubundaki 3 hastada akut tübüler nekroz, 2 hastada akut rejeksiyon ve 1 hastada siklosporin nefrotoksisitesi görülmüş, buna karşılık verapamil uygulanan çalışma grubunda bu komplikasyonlara rastlanmamıştır ($p= 0.0132$). Çalışma ve kontrol gruplarında elde edilen bulgular karşılaştırıldığında, en belirgin farkın akut tübüler nekroz insidenslerinde olduğu görülmektedir. Transplantasyondan sonra greftin fonksiyona başlamasında gecikme ve akut tübüler nekroz tablosu, sıklıkla karşımıza

çıkarmakta ve çözülmesi gereken bir problem olarak durmaktadır. Sıcak ve soğuk iskemi zamanlarının uzaması, erken fonksiyonu zorlaştırmakta ve akut tübüler nekroz olasılığını artırmaktadır²⁴. Bu durum da greft ömrünü azaltmakta ve rejeksiyonu davet etmektedir²⁵. Bu dönemde hem greftin adaptasyonunu kolaylaştırıcı, hem de siklosporinin renal mikrovasküler yapı üzerindeki olumsuz etkilerini minimize indirici tedavi yöntemlerine gereksinim olmaktadır. Donöre ve alıcıya profilaktik olarak uygulanan çeşitli tedaviler, klinikte istenen sonucu vermemiştir^{26,27}. Erken dönemde fonksiyon göstermeyen bir greftte akut rejeksiyonun tanınması zorlaşır. Biyopsi gibi invazif tanı yöntemlerine bağlı komplikasyonlar ve siklosporin nefrotoksitesitesi riski artar. Bu durum hastanede kalış süresini ve maliyeti de artırır.

Siklosporinin greft fonksiyonunun gecikmesinde rol oynadığı bilinmektedir^{28,29}. Sıçanlarda, siklosporinin iskemik akut renal yetmezliği hızlandırdığı gösterilmiştir²⁸. Büyük bir olasılıkla insanlarda da benzer bir etki olmakta ve vazokonstriktif etkisi ile siklosporin, iskemik böbreklerde renal vasküler rezistansı daha da artırmaktadır. Böylece siklosporin tedavisi posttransplant akut böbrek yetmezliğini uzatmaktadır. Deneysel olarak, siklosporinin vazokonstriktif etkilerini önlemek için prostasiklin ve PGE₂ analogları, tromboksan sentetaz inhibitörleri gibi ajanlar kullanılmıştır^{30,31,32}. İnsanlarda, Neumayer ve arkadaşları kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazemin alıcıya verilmesi ve renal perfüzyon sıvısına eklenmesiyle posttransplant akut böbrek yetmezliği insidensinin düşürülebileceğini ve siklosporin nefrotoksitesitesinin

azaltılabileceğini göstermişlerdir³³. Çalışmamızda verapamilin akut böbrek yetmezliği üzerine olan etkisi araştırılmış, ve kontrol grubundaki hastalardan 3'ünde posttransplant akut tübüler nekroz görülmesine karşın, verapamil kullanan hastalarda greft fonksiyonunda gecikmeye rastlanmamıştır. Verapamilin afferent arteriyoldeki vazodilatatör etkisi renal perfüzyonu düzeltmekte ve greftin fonksiyonuna yardımcı olmaktadır. Bu vazodilatatör etkinin özellikle sıcak veya soğuk iskemi ya da siklosporin kullanılması gibi renal vasküler rezistansta artışın olduğu durumlarda daha da belirgin olması³, verapamilin renal transplantasyonda kullanılması gerekliliğini kuvvetle desteklemektedir.

Dawidson ve arkadaşları, siklosporin tedavisi alsın veya almasın, renal transplant hastalarında verapamilin erken rejeksiyon ataklarını azalttığını bildirmişlerdir³⁴. Çalışmamızda, kontrol grubundaki 2 hastada akut rejeksiyon atağı gelişmesine karşın çalışma grubunda erken rejeksiyon görülmemiştir. Bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması olmasına rağmen ($p= 0.111$) her iki gruptaki rejeksiyon oranlarının oldukça farklı olması (çalışma grubunda % 0, kontrol grubunda % 13.33), verapamilin akut rejeksiyon ataklarının önlenmesinde rol oynayabileceği görüşünü doğrulamaktadır. Rejeksiyon insidensindeki düşüşün bir nedeni, verapamilin kalsiyum-calmodulin etkileşimini değiştirmesi olabilir. Spesifik bir kalsiyum bağlayıcı protein olan calmodulin, kalsiyuma bağımlı hücresel enzimatik olayları düzenler. DNA replikasyonu ve lenfosit proliferasyonuna etkisi vardır. Verapamil, siklosporine benzer şekilde proliferasyonu inhibe ederek

immünosupresyonu desteklemiş olur^{34,35}. Weir ve arkadaşları, verapamil ve siklosporinin additif etkiyle kandaki mononükleer hücrelerin interlökin-2'ye verdikleri yanıtı baskılayabildiklerini göstermişlerdir³⁶. Rejeksiyonların önlenmesinde bu mekanizma da etkili olmaktadır.

Siklosporin, renal transplantasyonun gelişimine büyük katkılarda bulunmuştur. Ancak bu ajanın kullanımıyla birlikte bazı yeni sorunlar ortaya çıkmıştır. Siklosporin nefrotoksitesisi bunların en önemlilerinden biridir. Siklosporin kan düzeylerinin terapötik sınırlar içinde olmasına rağmen, kreatinin değerleri ile uyumsuz BUN yükselmesi, nefrotoksitede en sık karşılaşılan klinik tablodur. Ürenin tübüler rezorpsiyonu belirgin olarak artmıştır. Bundan sorumlu olan başlıca iki mekanizma vardır: (1) Siklosporin afferent sinir uçlarını direkt olarak stimüle ederek sempatik aktiviteyi artırır^{37,38}. Böylece proksimal tübülden sodyum ve su reabzorpsiyonu uyarılır ve üre pasif olarak dolaşıma geçer. (2) Siklosporin renal vasküler rezistansı artırır³⁹. Tromboksan ve angiotensin-2'nin renal mikrosirkülasyondaki aktivitesini artırarak afferent arteriyolde vazospazma neden olur. Ayrıca arteriyol duvarında perisitlerin yerini alan, hyalinin boyanma özelliklerini gösteren, elektron yoğun ve düzensiz birikimlere neden olur. Afferent arteriyol duvarının bu madde ile infiltrasyonu, zamanla lümeninde tıkanıklığa yol açar⁴⁰. Afferent arteriyol, renovasküler rezistanstaki iki önemli ana damardan biridir. Buradaki vazospazm veya luminal obliterasyon, glomerül kapillerlerindeki hidrolik basıncı azaltır. Böylece böbreğin orta derecedeki hemodinamik değişiklikleri kompanse etme yeteneği bozulur ve nefrotoksik ajanlara duyarlı hale

gelir⁴¹. Kronik siklosporin nefrotoksisitesinde görülen glomerüler filtrasyon hızı düşüklüğünden, afferent arteriyoldeki vazospazm veya lümen tıkanıklığı ya da her ikisi birden sorumludur⁴⁰. Ayrıca siklosporin nefrotoksisitesinde, tübüler hücrelerdeki hasara bağlı tübülosellüler feed-back'in aktivasyonu ve ultrafiltrasyon katsayısının azalması gibi mekanizmaların rolleri de söz konusudur. Kalsiyum kanal blokerleri, bu mekanizmaların hepsi ile etkileşime girerek siklosporin nefrotoksisitesi riskini azaltırlar: Daralmış olan afferent arteriyolün dilatasyonunu, tübüloglomerüler feed-back'in inhibisyonunu ve ultrafiltrasyon katsayısının düzelmesini sağlarlar. Bunlara ek olarak, siklosporinin tübüler hücrelere alınmasını önler fakat lenfositlere girişini etkilemezler. Böylece hücre içinde siklosporin birikimi ve tübülosellüler hasar gelişimi engellenmiş olur^{42,43}. Yine bir kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemle yapılan çalışmalar, kalsiyum antagonistlerinin siklosporinle birlikte kullanılmasının, siklosporinden daha az nefrotoksik fakat eşdeğer immünosupresif özellikteki metabolitlerin (M17 gibi) birikimine neden olabileceğini göstermiştir^{42,43}. Çalışma grubundaki hastalarda elde edilen ortalama % 22.09-36.34 daha yüksek serum siklosporin düzeylerine rağmen bu grupta siklosporin nefrotoksisitesine rastlanmamış olması, verapamilin nefrotoksisiteden koruyucu özellikleri olduğunu doğrulamaktadır.

Daha önce de belirtildiği gibi, siklosporin karaciğerde sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi tarafından 15 kadar metabolite dönüştürülür. P450 enzim sistemi, birçok ilacın metabolize olduğu yerdir ve çoğu önemli ilaç etkileşimi bu sistem

üzerinden gerçekleşir^{19,43,45}. Kalsiyum kanal blokerleri, P450 enzim sistemini bloke ederler. Invitro çalışmalarda, siklosporin metabolizmasında doza bağımlı nonkompetitif inhibisyon yaptıkları bulunmuştur. Invivo çalışmalarda ise, metabolitlerden M1, M18 ve M21'in oluşumunun, M17'den daha fazla engellendiği saptanmıştır. Bu çalışmalar, verapamil kullanan hastalarımızda ölçülen serum siklosporin düzeylerinin kontrol grubundaki hastalardan % 22.09-36.34 daha fazla olmasının nedenlerini açıklamaktadır. Bu konudaki diğer bir görüş de, siklosporinin tübüler hücrelere girişini engelleyen verapamilin, bu etkisinin diğer hücre tipleri için de geçerli olması ve bu yolla siklosporinin kan düzeyini yükseltmesidir^{42,43}.

Klinik uygulamada, verapamilin etkisiyle kan siklosporin düzeylerinin yükselmesinin bazı avantajları ve dezavantajları vardır: Kanda, metabolize olmamış siklosporin ve onun kadar immünosupresif etkisi olan metaboliti M17'nin, diğer metabolitlere oranla daha fazla bulunması, immünosupresif tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Burada dikkati çeken en önemli nokta, daha önce açıklanan nedenlerle siklosporin nefrotoksitesitesi riskinin artmaması, tam tersine düşüş göstermesidir.

Verapamil kullanmayan hastalarinkiyle eşdeğer serum siklosporin düzeylerini elde etmek için, verapamil kullananlarda siklosporin dozunun azaltılması gerekmektedir. Literatürde, benzothiazepine tipinde bir kalsiyum kanal blokleri olan diltiazem kullanan hastalarda, siklosporin dozunda % 30 ile % 43 arasında değişen oranlarda azaltma yapılabileceği bildirilmiştir^{4,42,43,44}. Verapamil ile yapılan çalışmamızın sonuçlarına göre, bu

oranının verapamil için % 22 ile % 36 arasında olması gerektiği düşünülebilir. Böylece, immünosupresyondan ödün vermeden siklosporin dozu azaltılabilir. Bu sonucun transplant hastalarının takip maliyetine yansması, özellikle ülkemiz koşullarında oldukça önemlidir.

Verapamilin yavaş salınan tabletlerinin günde bir kez alınması ve ciddi yan etkilerin görülmemesi, hastaların tedaviye uyumunu sağlayan bir avantajdır.

Verapamil-siklosporin etkileşiminin dezavantajı, ilaç dozlarında değişiklik yapılan hastaların serum siklosporin düzeylerinin yakından takip edilmesinin gerekmesidir. Özellikle verapamil kesildiğinde bu takip yoğunlaştırılmalıdır. Çünkü kan siklosporin düzeyindeki düşme ile birlikte rejeksiyon riski artmaktadır. Diltiazem ile yapılan bir çalışmada, diltiazem kesildikten sonra rejeksiyon epizodu insidensinin iki katına çıktığı görülmüştür⁴². O halde, kalsiyum kanal blokerleri ile birlikte siklosporin kullanan hastaların ilaç dozlarında değişiklik yapmak gerektiğinde, siklosporinin kan düzeyleri yakından takip edilmeli ve dozu kan düzeyi sonuçlarına göre ayarlanmalıdır. Postoperatif ilk birkaç aydan sonra hastaların ilaç dozları stabil hale geldiği ve sık değişiklik yapma gereksinimi azaldığı için, bu durumun maliyete getireceği yük, sağlanan tasarrufun yanında önemsiz kalacaktır.

Bu çalışmadaki bulguların da gösterdiği gibi verapamil, renal greftin hemodinamisinde olumlu değişikliklere neden olmakta; siklosporin ile çeşitli mekanizmalarla etkileşerek istenmeyen etkilerini minimuma indirmekte ve immünosupresyonu güçlendirmekte; maliyet yüksekliği problemine de kısmen çözüm

getirmektedir. Renal transplantasyondan sonra akut tübüler nekroz, siklosporin nefrotoksisitesi ve akut rejeksiyon riskini azaltmak ve greft ömrünü uzatmak için başarı ile kullanılabilir.



ÖZET

Bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamilin transplante böbrek üzerindeki etkilerini ve verapamil ile siklosporin A arasındaki etkileşimi incelemek amacıyla, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 22.12.1989 ile 15.5.1992 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği nedeniyle renal transplantasyon yapılan 28 hastayı kapsayan kontrollü ve prospektif bir çalışma yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan 13 hastaya, renal transplantasyondan sonra 240 mg/kg/gün verapamil verilerek, kontrol ve çalışma gruplarındaki akut tübüler nekroz, akut rejeksiyon ve siklosporin nefrotoksitesisi insidensleri ile iki gruptaki hastaların serum siklosporin düzeyleri arasındaki farklar karşılaştırıldı. 6 aylık süre sonunda, kontrol grubunda 2 akut rejeksiyon atağı, 3 akut tübüler nekroz ve 1 siklosporin nefrotoksitesisi saptanmasına karşın çalışma grubunda bu komplikasyonlara rastlanmadı. Verapamil kullanan hastaların serum siklosporin düzeylerinin, verapamil kullanmayanlara göre % 22.09-36.34 daha fazla olduğu bulundu. Çalışma grubundaki hastalarda verapamil oldukça iyi tolere edildi ve ilacı kesmeyi gerektirecek şiddette yan etki görülmedi.

Bu çalışmadaki bulgulara göre verapamil, renal transplantasyondan sonra akut tübüler nekroz, siklosporin nefrotoksisitesi ve akut rejeksiyon risklerini azaltmak, greft ömrünü uzatmak ve immünosupresif tedavinin maliyetini düşürmek için başarı ile kullanılabilir.



KAYNAKLAR

- 1 - Nissenson A.R.: *Options for Patients With End-Stage Renal Disease*. In: Danovitch G.M. (ed): *Handbook of Kidney Transplantation*. Little, Brown and Co., Boston, 1992; 1-17.
- 2 - Frei U., Harms A., Bakovic-Alt R., Pichlmayr R., Koch K.M.: *Calcium Channel Blockers for Kidney Protection*. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 16(Suppl.6):S11-S15, 1990.
- 3 - Epstein M., Loutzenhiser R.D.: *Renal Hemodynamic Effects of Calcium Antagonists: Implications for Renal Transplantation*. *Transplant. Proc.*, 23:1775-1777, 1991.
- 4 - Wahlberg J., Hanas E., Bergström C., et al: *Diltiazem Treatment With Reduced Dose of Cyclosporine in Renal Transplant Recipients*. *Transplant. Proc.*, 24:311-312, 1992.
- 5 - Frei U., Margreiter R., Harms A., et al: *Preoperative Graft Reperfusion With a Calcium Antagonist Improves Initial Function: Preliminary Results of a Prospective Randomized Trial in 110 Kidney Recipients*. *Transplant. Proc.*, 19:3539-3541, 1987.
- 6 - Oppenheimer F., Alcaraz A., Manalich M., et al: *Influence of the Calcium Blocker Diltiazem on the Prevention of Acute Renal Failure After Renal Transplantation*. *Transplant. Proc.*, 24:50-51, 1992.
- 7 - Stickel D.L., Seigler H.F.: *Transplantation, 1-Historical Aspects*. In: Sabiston D.C.Jr. (ed): *Textbook of Surgery*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1977; 456-463.

- 8 - Kahan B.D.: *Cosmas and Damian revisited. Transplant. Proc.*, 15:2211, 1983.
- 9 - Brieger G.H.: *The Development of Surgery. In: Sabiston D.C.Jr. (ed): Textbook of Surgery. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1977; 1-26.*
- 10 - Hamilton D.: *Kidney Transplantation: A history. In: Morris P.J. (ed): Kidney Transplantation: Principles and Practise, 2nd ed., Grune and Stratton, New York, 1984.*
- 11 - Merrill J.P.: *Early Days of the Artificial Kidney and Transplantation. Transplant. Proc.*, 13(Suppl.1):4, 1981.
- 12 - Murray J.E.: *Remembrances of the Early Days of Renal Transplantation. Transplant. Proc.*, 13(Suppl.1):9, 1981.
- 13 - Schwartz R., Dameshek W.: *The Effect of 6-Mercaptopurine on Homograft Reactions. J. Clin. Invest.*, 39:952-958, 1960.
- 14 - Murray J.E., Merrill J.P., Harrison J.H., et al.: *Prolonged Survival of Human Kidney Homografts by Immunosuppressive Drug Therapy. N. Engl. J. Med.*, 268:1315-1323, 1963.
- 15 - Hodge E.E., Banowsky L.H.: *Renal Transplantation, Part 2. In: Ball T.P. (ed): American Urological Association Update Series. AUA Inc., Houston, 1990; Vol:9, 106-111.*
- 16 - Starzl T.E., Marchioro T.L., Porter K.A., et al: *The use of Heterologous Antilymphoid Agents in Canine Renal and Liver Homotransplantation and in Human Renal Homotransplantation. Surg. Gynecol. Obstet.*, 124:301, 1967.
- 17 - Kahan B.D., Van Buren C.T., Flechner S.M., et al: *Clinical and Experimental Studies with Cyclosporine in Renal Transplantation. Surgery*, 97:125, 1985.

- 18 - Ortho Multicenter Transplant Study Group: A Randomized Trial of OKT3 Monoclonal Antibody for Acute Rejection of Cadaveric Renal Transplant. *N. Engl. J. Med.*, 313:337, 1985.
- 19 - Physicians' Desk Reference, 45. Ed., 1961-1964, Medical Economics Company Inc., Oradell, 1991.
- 20 - Jaffe A.S.: Coronary Heart Disease. In: Campbell J.W., Frisse M. (eds): *Manual of Medical Therapeutics*. Little, Brown and Co., Boston, 1983; 61-78.
- 21 - Physicians' Desk Reference, 45. Ed., 1145-1152, Medical Economics Company Inc., Oradell, 1991.
- 22 - Rigger T.J.Jr., Hoffman F.B.: Antiarrhythmic Drugs. In: Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F. (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. MacMillan Publ. Co., New York, 1985; 748-783.
- 23 - Frishman W.H., Kafka K.R.: Antianginal Agents. In: Wang R.I.H. (ed): *Practical Drug Therapy*. Medstream Press, Inc., Milwaukee, 1987; 55-84.
- 24 - Kahan B.D., Mickey R., Flechner S.M., et al: Multivariate Analysis of Risk Factors Impacting on Immediate and Eventual Cadaver Allograft Survival in Cyclosporine-Treated Recipients. *Transplantation*, 43(1):65-70, 1987.
- 25 - Kahan B.D.: The Impact of Cyclosporine on the Practise of Renal Transplantation. *Transplant. Proc.*, 21(suppl.1):63-69, 1989.
- 26 - Weimar W., Geerlings W., Bijnen A.B., et al: A Controlled Study on the Effect of Mannitol on Immediate Renal Function After Cadaver Donor Kidney Transplantation. *Transplantation*, 35(1):99-101, 1983.

- 27 - Huland H., Bause H.W., Clausen C.: *The Influence of an Angiotensin II Antagonist, Saralasin, Given Before Donor Nephrectomy, on Kidney Function After Transplantation. A Controlled Propective Study. Transplantation, 36(2):139-142, 1983.*
- 28 - Morales J.M., Andres A., Prieto C., et al: *Calcium Antagonist Treatment of Recipients Minimizes Early Cyclosporine Nephrotoxicity in Renal Transplantation: A Prospective Randomized Trial. Transplant. Proc., 21:1537, 1989.*
- 29 - Morales J.M., Andres A., Alvarez C., et al: *Calcium Channel Blockers and Early Cyclosporine Nephrotoxicity After Renal Transplantation: A Prospective Randomized Study. Transplant. Proc., 22:1733-1735, 1990.*
- 30 - Mühlbacher F., Sautner T., Schemper M.: *Improved Renal Graft Function After Prostacyclin Pretreatment. Transplant. Proc., 19(5):4162-3, 1987.*
- 31 - Perico J.J. et al: *Acute Cyclosporine A Nephrotoxicity in Rats: Which Role for Renin-Angiotensin System and Glomerular Prostaglandins? Clin. Nephrol., 25 (suppl.1):S83-8, 1986.*
- 32 - Pomer S., Röhl L., Hull W., et al: *Reduction of Cyclosporine Nephrotoxicity by Prostaglandin E2 After Experimental Renal Transplantation. Transplant. Proc., 19:4041-2, 1987.*
- 33 - Wagner K., Albretch S., Neumayer H.H.: *Prevention of Acute Tubular Necrosis by the Calcium Antagonist Diltiazem: A Prospective Randomized Study. Am. J. Nephrol., 7:287-91, 1987.*
- 34 - Dawidson I., Rooth P., Fisher D., et al: *Verapamil Ameliorates Acute Cyclosporine A (CsA) Nephrotoxicity and Improves Immunosuppression After Cadaver Renal Transplantation. Transplant. Proc., 21:1511-1513, 1989.*
- 35 - Lichtman A.H., Segel G.B., Lichtman M.A.: *The Role of Calcium in*

- Lymphocyte Proliferation (An Interpretive Review)*. *Blood*, 61(3):413-422, 1983.
- 36 - Weir M.R., Pepler R., Gomolka D., Handwerger B.S.: Additive Inhibitory Effect of Cyclosporine and Verapamil May Occur Through Different Mechanisms That May Be Dependent or Independent of the Slow Calcium Channel. *Transplant. Proc.*, 21:866-870, 1989.
- 37 - Murray B.M., Paller M.S., Ferris T.F.: Effect of Cyclosporine Administration on Renal Hemodynamics in Conscious Rats. *Kidney Int.*, 28:767-774, 1985.
- 38 - Barros E., Biom M., Ajzen H., Ramos O., Schor N.: Glomerular Hemodynamics and Hormonal Participation on Cyclosporine Nephrotoxicity. *Kidney Int.*, 32:19-25, 1987.
- 39 - Curtis J.J., Luke R.G., Dubovsky E., et al: Cyclosporin in Therapeutic Doses Increases Renal Allograft Vascular Resistance. *Lancet*, 2:477-479, 1986.
- 40 - Myers B.D.: What is Cyclosporine Nephrotoxicity? *Transplant. Proc.*, 21:1430, 1989.
- 41 - Laskow D.A., Curtis J.J., Luke R.G., et al: Cyclosporine-Induced Changes in Glomerular Filtration Rate and Urea Excretion. *Am. J. Med.*, 88:497-502, 1990.
- 42 - Wagner K., Henkel M., Heinemeyer G., Neumayer H.H.: Interaction of Calcium Blockers and Cyclosporine. *Transplant. Proc.*, 20(Suppl.2):561-568, 1988.
- 43 - Wagner K., Philipp T., Heinemeyer G., Brockmüller F., Roots I., Neumayer H.H.: Interaction of Cyclosporin and Calcium Antagonists. *Transplant. Proc.*, 21:1453-1456, 1989.

- 44 - Dy G.R., Raja R.M., Mendez M.M.: *The Clinical and Biochemical Effect of Calcium Channel Blockers in Organ Transplant Recipients on Cyclosporine. Transplant. Proc., 23:1258-1259, 1991.*
- 45 - Danovitch G.M.: *Immunosuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation. In: Danovitch G.M. (ed): Handbook of Kidney Transplantation. Little, Brown and Co., Boston, 1992; 67-103.*

